

**Implantation ballonexpandierbarer Stents zur Therapie
von Gefäßstenosen im Kindesalter:
Indikationen, Nachsorge und Limitationen**

**Habilitationsschrift
Zur Erlangung der Lehrbefähigung für das Fach
Pädiatrie**

**Vorgelegt dem Fakultätsrat der Medizinischen Fakultät Charité
der Humboldt-Universität zu Berlin**

von

**Herrn Dr. med. Martin Benno Erik Schneider
Geboren am 27.10.1961 in Hannover**

Präsident: Prof. Dr. rer. nat. J. Mlynek

Dekan: Prof. Dr. med. J.W. Dudenhausen

Eingereicht: Dezember 2001

öffentlich-wissenschaftlicher Vortrag: 2. Juli 2002

Gutachter:

1. Prof. Dr. med. A. Lindinger

2. Prof. Dr. med. A. Schmaltz

Inhaltsverzeichnis

	Seite
1. Einleitung	5
1.1. Historischer Rückblick zur Entwicklung der Stents	5
1.2. Klinische Anwendung von Stents bei erwachsenen Patienten	7
1.2.1. Periphere Stents	7
1.2.2. Koronarstent	8
1.3. Stents in der interventionellen Kinderkardiologie	13
1.4. Indikation zur Stent-Implantation im Kindesalter	14
 2. Zielsetzung	 17
 3. Patienten und Methoden Zielsetzung	 18
3.1. Gesamtzahl der Patienten und Stents	18
3.1.1. Indikationen zur Stent-Implantation	19
3.1.2. Methoden der Stent-Implantation	22
3.1.3. Methoden der Nachbeobachtung und Reintervention	24
3.1.4. Gruppeneinteilung nach verschiedenen Lokalisationen	25
3.2. Stents in Pulmonalarterienstenosen	26
3.2.1. Patienten und Stents	26
3.2.2. Indikationen zur Stent-Implantation	27
3.2.3. Methoden der Stent-Implantation	29
3.2.4. Nachbeobachtung und Reinterventionen	31
3.3. Stents in Aortenisthmusstenosen	32
3.3.1. Patienten und Stents	32
3.3.2. Indikationen zur Stent-Implantation	33
3.3.3. Methoden der Stent-Implantation	35
3.3.4. Methoden der Nachbeobachtung und Reinterventionen	36
3.4. Stents im Ductus arteriosus	36
3.4.1. Patienten und Stents	36
3.4.2. Indikationen zur Stent-Implantation	39
3.4.3. Methoden der Stent-Implantation	39
3.4.4. Methoden der Nachbeobachtung und Reinterventionen	42

3.5.	Stents in Systemvenenstenosen	43
3.5.1.	Patienten und Stents	43
3.5.2.	Indikationen zur Stent-Implantation	44
3.5.3.	Methoden der Stent-Implantation	44
3.5.4.	Methoden der Nachbeobachtung und Reinterventionen	45
3.6.	Stents in Pulmonalvenenstenosen	46
3.6.1.	Patienten und Stents	46
3.6.2.	Indikationen zur Stent-Implantation	46
3.6.3.	Methoden der Stent-Implantation	47
3.6.4.	Methoden der Nachbeobachtung und Reinterventionen	47
4.	Ergebnisse	48
4.1.	Gesamtergebnisse	48
4.1.1.	Komplikationen	52
4.1.2.	Verlauf	53
4.2.	Ergebnisse der Stent-Implantationen in Pulmonalarterienstenosen	55
4.2.1..	Akute Komplikationen	59
4.2.2.	Späte Komplikationen	60
4.2.3.	Verlauf	63
4.2.4.	Gründe für Redilatationen	64
4.3.	Ergebnisse der Stent-Implantationen in Aortenisthmusstenosen	65
4.3.1.	Stent-Implantation in native Aortenstenosen	68
4.3.2.	Stent-Implantation in postoperative Reaortenstenosen	70
4.3.3.	Akute Komplikationen	72
4.3.4.	Späte Komplikationen	72
4.3.5.	Verlauf	73
4.3.6.	Gründe für Redilatationen	74
4.3.7.	Ergebnisse palliativer Stent-Implantationen in Aortenisthmusstenosen bei Neugeborenen und Säuglingen mit komplexen Begleitherzfehlern	74
4.4.	Ergebnisse der Stent-Implantationen in den Ductus arteriosus	79
4.4.1.	Akute Komplikationen	80
4.4.2.	Späte Komplikationen	81
4.4.3.	Verlauf	82
4.4.4.	Gründe für Redilatationen	84

4.5.	Ergebnisse der Stent-Implantationen in Systemvenenstenosen	84
4.5.1.	Akute Komplikationen	85
4.5.2.	Späte Komplikationen	85
4.5.3.	Verlauf	86
4.5.4.	Gründe für Redilatationen	86
4.6.	Ergebnisse der Stent-Implantationen in Pulmonalvenenstenosen	86
4.6.1.	Akute Komplikationen	87
4.6.2.	Späte Komplikationen	87
4.6.3.	Verlauf	87
4.6.4.	Gründe für Redilatationen	88
4.7.	Übersicht der bisherigen und geplanten Verläufe der implantierten Stents	88
5.	Diskussion	96
5.1.	Stents bei angeborenen Herzfehlern	96
5.2.	Stents in Pulmonalarterienstenosen	98
5.3.	Stents in Aortenisthmusstenosen	105
5.3.1.	Kurative Stent-Implantationen in Aortenstenosen	105
5.3.2.	Palliative Stent-Implantationen in Aortenstenosen	109
5.4.	Stents im Ductus arteriosus	111
5.5.	Stents in Systemvenenstenosen	118
5.6.	Stents in Pulmonalvenenstenosen	122
6.	Schlußfolgerungen	124
7.	Zukunftsaussichten	126
8.	Zusammenfassung	139
9.	Literatur	149
10.	Danksagung	164
11.	Erklärung	166

1. Einleitung

1.1. Historischer Rückblick zur Entwicklung der Stents

Im Gefäßsystem zählen angeborene Stenosen oder lumenverringende Prozesse, die durch Akkumulation von Geweben oder durch Druck von außen bedingt sind, zu den häufigsten Indikationen für eine interventionelle Therapie. Nach der ersten diagnostischen „Herzkatheteruntersuchung“ von Forßmann im Jahr 1929 (56) wurden perkutane interventionelle Techniken als Therapieverfahren 1964 von Dotter (45) und 1976 von Grüntzig (65) entwickelt und durchgeführt. Seither wurde die Entwicklung interventioneller Techniken zur Behandlung gefäßverengender Prozesse kontinuierlich weitergeführt. Hierbei hat der Einsatz permanenter mechanische Gefäßstützen, sogenannter Stents, eine ständig wachsende Bedeutung erlangt.

Die Bedeutung des Wortes Stent liegt ursprünglich im 14. Jahrhundert. Es beschrieb damals einen Pfahl, mit dessen Hilfe Fischer ihre Netze über Flüsse aufspannten.

Der medizinische Ursprung des Wortes wird hingegen einem Londoner Zahnarzt namens Charles Stent zugesprochen. Dieser lebte zwischen 1807 und 1885 und entwickelte ein Kunststoffmaterial, das in Abhängigkeit von Temperatur seine Festigkeit änderte (120).

Der Einsatz permanenter Gefäßstützen in Blutgefäßen wurde erstmals 1912 von A. Carrel am Tiermodell erprobt (23). Er implantierte Glasröhren in arterielle Gefäße von Hunden. Wenngleich diese Technik in der Praxis nicht umzusetzen war, war doch der zugrunde liegende Gedanke für diese Zeit visionär und ist als gedankliche Grundlage für die weitere Entwicklung von intravaskulären Gefäßstützen zu sehen. Carrell beschrieb das Prinzip der dauerhaften mechanischen Stütze von großen Arterien als unkompliziert und durchaus praktikabel für die Chirurgie am Menschen. Vor allem aufgrund fehlender flexibler Materialien wurde dieses Konzept jedoch erst ein halbes Jahrhundert später wieder aufgegriffen. Charles Dotter begann 1964 mit der Implantation von Plastikröhrchen in Arterien (45). Er beschäftigte sich vor allem mit dem Problem der Dissektion und der nachfolgenden Reintimalisierung. Dotters anfängliche Versuche, Silastic-Röhrchen zu

implantieren, waren aufgrund häufiger Dislokationen und Thrombosen nicht erfolgreich. Er erkannte schnell, dass die Implantation von durchgängigen, nicht unterbrochenen Strukturen technisch problematisch war und entwickelte Metallspiralen, die er in Arterien von Hunden einsetzte. Die Implantation unbeschichteter Drahtspiralen aus medizinischen Edelstahl oder Nickeltitanium waren vielversprechender. Dotter fand, dass die „offene Coil-Konstruktion“ ein sofortiges Anhaften von Fibroblasten und damit die schnelle Ausbildung einer stabilen, geraden Oberfläche mit dauerhafter Beständigkeit erlaubte. 1969 führte Dotter die erste kathetergestützte Implantation dieser Stents unter Fluoroskopie durch (46). Er prägte das Wort „Stent“ für den klinischen Gebrauch. Die weitere Entwicklung von unterschiedlichen Gefäßstützen wurde in den folgenden Jahren durch mehrere Untersucher experimentell weitergeführt. Cragg et al. berichteten über die Implantation von Nitinol Spiralen in die Aorta von Hunden (37). Die Implantation erfolgte unter kontinuierlicher Kühlung auf 10°C, wobei sich die temperaturabhängige Eigenschaft des Metalls zunutze gemacht wurde. Durch die Kühlung und die erst nach der vollständigen Implantation des Stents erfolgte Erwärmung mit daraus resultierender Ausdehnung des Stents war es möglich, kleinere Einführungsschleusen zu verwenden. Sämtliche Stents blieben ohne Antikoagulation vier Wochen lang bis zu ihrer Explantation durchgängig.

Basierend auf Sennings Vorstellungen beschrieben Maass et al. 1983 die experimentelle Anwendung von selbst-expandierenden Stents aus medizinischem Edelstahl (108, 109). Es zeigten sich bei Stents mit einem einfachen Spiralaufbau eine Thromboserate von 10% und eine Migrationsrate von 5%. Aufgrund dessen wurde die Geometrie modifiziert. Ein „Doppel-Helix“ Design zeigte sich stabiler und die Thromboserate sank signifikant.

Gianturco und Wright entwickelte 1985 einen spiralenförmigen „ZigZag Stent“ aus medizinischem Edelstahl (197). Er wandte diesen Stent ausschließlich in kurzen Segmenten großer Gefäße an. In einigen Fällen wurden auch hier Stentmigrationen beobachtet.

Rousseau beschrieb 1987 einen neuartigen selbst-expandierbaren Stent. Dieser periphere Stent wies ein gitternetzartiges Design auf, vergleichbar mit dem sogenannten „Wallstent“, und ebnete hiermit gleichzeitig den Weg für die Entwicklung beschichteter „Stent-Grafts“ (159).

1.2. Die klinische Anwendung von Stents bei erwachsenen Patienten

Die klinische Ära von Stents begann mit dem Gebrauch von selbst-expandierbaren Maschen-Stents, die später „Wallstents“ genannt wurden. Nach der experimentellen Phase an Hunden erfolgte 1986 die Genehmigung zur Implantation im Menschen für die folgenden drei Indikationen in Koronararterien und peripheren Arterien: plötzlicher Gefäßverschuß nach Angioplastie, Restenosierung nach Angioplastie und Läsionen an Koronarbypässen (172). Zeitgleich wurde die Entwicklung ballon-expandierbarer Stents mit dem „stainless steel slotted tube design“ von Palmaz vorangetrieben (134). Beide Stent-Techniken sind bis zum heutigen Zeitpunkt in der klinischen Anwendung. Die Unterschiede zwischen beiden Stentarten bestehen vorrangig in den radialen Kräften, die diese Gefäßstützen den verengten Gefäßen entgegenbringen, und der Flexibilität der Stents. Während ballon-expandierbare Stents in aller Regel über eine größere radiale Stabilität verfügen, und damit ihr Einsatz besonders effektiv bei stark verkalkten Stenosen oder rigiden Gefäßwandstrukturen ist, weisen selbst-expandierbare Stents eine höhere Flexibilität auf. Dies kommt einem Einsatz bei stark gewundenen, stenosierten Gefäßen und bei Läsionen, die interventionell schwer erreichbar sind, zugute. Ein zusätzlicher Unterschied besteht in der Größenvariabilität der Durchmesser von ballon-expandierbaren Stents im Vergleich zu den festgelegten Durchmessern der selbst-expandierbaren.

1.2.1. Periphere Stents

Die meisten Tierversuche, die seit 1912 zur Erprobung implantierbarer Gefäßstützen durchgeführt wurden, beschreiben ihren Einsatz in peripheren Gefäßen (23, 37, 45, 46, 47, 109, 135, 136). Mit der Zulassung von Gefäßstützen für die klinische Anwendung erfolgte ab 1986 der Einsatz von Stents in peripheren Gefäßen am Patienten. Die ersten Ergebnisse über die klinische Anwendung peripherer Stents veröffentlichte Palmaz et al. 1988 in einer der ersten Multizenterstudien über ihren Einsatz in arteriosklerotisch verengten Arteriae iliacae (137). Seit dem Einsatz der Palmaz Stents oder der Wallstents als Prototypen ballon- und selbst-expandierbarer Stents wurde eine Vielzahl neuer Stent entwickelt (Tabelle 1). Um eine Erhöhung der Flexibilität bei gleichzeitiger Verringerung einer potentiellen Gefahr von

Gefäßwandverletzungen und eine Herabsetzung der Thrombogenität zu erreichen, wurden Veränderungen an Design, Material und Oberflächenbeschaffenheit vorgenommen.

Aufgrund der ermutigenden Ergebnisse erweiterte sich das Spektrum der Anwendung von Stents in peripheren Gefäßstenosen bald auf andere Regionen des Gefäßsystems. Neben Stenosen in infrapoplitealen, femoro-poplitealen und iliacalen Arterien werden heute Nierenarterienstenosen (44) und Stenosen der Arteria carotis (194) in zunehmendem Maße durch die Implantation dauerhafter Gefäßstützen behandelt. Gefürchtete Komplikationen sind besonders bei der Stent-Implantation in die Arteria carotis, zerbrale Embolien von arteriosklerotischen Plaques, die während der Intervention abgelöst werden können. Sogenannte „Protecting“ Systeme wurden daraufhin entwickelt, um durch passagere Ballon-Okklusionen (182, 183) oder durch passager aufgespannte Filterschirme embolisierte Partikel zu bergen (193).

In der Beschreibung neuer Stent-Technologien für den Einsatz im peripheren Gefäßsystem dürfen beschichtete Stents, sogenannte „Stent-Grafts“ nicht unerwähnt bleiben. Diese Systeme dienen dem Ausschalten arterieller Dissektionen oder Gefäßwandaneurysmen, insbesondere im Bereich der Aorta abdominalis. Die erste erfolgreiche operative Implantation eines solchen „Stent-Grafts“ wurde schon 1991 von Parodi beschrieben (139). Es folgten transarterielle Implantationstechniken (111, 192), die sogar den Einsatz von Bifurkationsstents zwischen Aorta abdominalis und den Arteriae iliacae communes unter weitgehendem Verzicht auf operative Techniken zuließen.

Bezeichnend für das große medizinische Engagement in der Behandlung koronarer Herzerkrankungen ist es, dass derartige technische Raffinements wie das „Protecting“ System oder beschichtete „Stent-Grafts“ in miniaturisierter Form simultan auch für den Einsatz in Koronararterien entwickelt wurden.

1.2.2. Koronarstents

Zeitgleich mit der Zulassung von Gefäßstützen für die klinische Anwendung in peripheren Gefäßenstenosen erfolgte 1986 auch die Zulassung für deren Implantation in Koronararterien und Bypässen. Diese zunächst für den Einsatz bei Koronarstenosen klinisch nicht gesicherte Technik erlangte ihren Durchbruch, als bei einer Live-Demonstration einer Angioplastie die

Patientin plötzlich 15 Minuten nach Zweigefäßangioplastie starke Brustschmerzen entwickelte (172). Als ein totaler Verschluß der linken Koronararterie auftrat, erfolgte als Noteingriff eine Stentimplantation in das verschlossene Gefäß. Dieser erfolgreiche Eingriff zeigte erstmals, dass Komplikationen intravaskulärer Eingriffe durch Gefäßstützen beherrscht werden können.

In der folgenden Anwendung von Stents stellte sich heraus, dass diese der Ballonangioplastie hinsichtlich zweier Hauptindikationen, dem akuten Koronarverschluß und der Restenosierung, deutlich überlegen war. Nach erfolgreicher Ballonangioplastie kann eine Stentimplantation den elastischen Rückstellkräften („recoil“), die im wesentlichen für Restenosierungen verantwortlich gemacht werden, effektiv entgegenwirken. Dieser Vorteil der Stent Implantation wurde erstmals 1994 in zwei großen, randomisierten Studien demonstriert (54, 166).

Neben hohen Thromboseraten zeigte sich bald in der Intimaproliferation ein zusätzliches Problem nach Stent Implantation im Koronargefäßsystem, das eine Restenosierung im Stent bedingte (185). Aufgrund dessen lag bereits Anfang der 90er Jahre mit der Entwicklung der zweiten Generation von Koronarstents das Hauptinteresse in der Herstellung von Stents, die eine möglichst geringe Neointimalisierung und Thrombogenität aufweisen (40, 87). Bis heute lassen sich eine große Anzahl von Studien über Stents, die mit verschiedensten Materialien behaftet sind, zu dieser bisher nicht vollständig gelösten Problematik aufzählen (9, 24, 187, 191). Ein vielversprechender Ansatz zur Reduktion der Zellproliferation nach Stent Implantation liegt in der Erforschung und Testung radioaktiver Stents und intraluminaler Strahlentherapie nach Stent Implantation (5, 188).

Weitere Probleme, hervorgerufen durch komplexe Stenosen an venösen Koronarbypässen, bifurkationsnahen Stenosen oder Gefäßdissektionen haben 15 Jahre nach Einführung der Stent Implantation in Koronararterien ebenfalls die Anzahl verschiedener Stentmodelle (Tabelle 1) stetig ansteigen lassen (75, 163). So wurden unter anderem Stents aus nicht-metallischen Materialien entwickelt und solche, die mit Polytetrafluoroethylene beschichtet sind oder auch autologe Venen-Grafts (20, 176).

Die Vielzahl neu entwickelter Stents und „Stent-Grafts“ für den Einsatz bei der koronaren Herzkrankheit weist darauf hin, dass ideale Lösungen der genannten Probleme bei dem Einsatz mechanischer Gefäßstützen in koronararteriellen Läsionen bislang noch nicht gefunden wurden.

In dem raschen Fortschritt bei der Entwicklung von Koronarstents, die ursprünglich von der Entwicklung peripherer Stents profitiert hat, liegt heute jedoch im Umkehrschluß auch eine

Chance bei der gleichzeitigen Weiterentwicklung peripherer Stent-Systeme, insbesondere für den Einsatz im Bereich eines so breiten und komplexen Anwendungsgebiet wie dem der angeborenen Herzfehler.

Tabelle 1: Bisher entwickelte Stents mit unterschiedlichem Material, Mechanik und Design

<u>Selbstexpandierende Stents:</u> <ul style="list-style-type: none"> • Dynalink/Megalink (Indianapolis, IN, USA) • Gianturco-RoschZ (Cook Inc., Bloomington, Indiana, USA) • Intracoil (IntraTherapeutics, St. Paul, MN, USA) • Memotherm (Bard Access Systems, Salt Lake City, UT) • Radius (SciMED Live Systems, Maple Grove, MN, USA) • Smart (Cordis, Fremont, CA) • Strecker Stent (Boston Scientific, Natick, MA, USA) • Symphony (Boston Scientific, Watertown, MA, USA) • Wallstent (Boston Scientific/Scimed, Maple Grove, MN, USA) 	<u>Ballonexpandierbare Stents (geschlitzte Röhre):</u> <ul style="list-style-type: none"> • ACS Multi-Link (Guidant-Advanced Cardiovascular, Inc., Santa-Clara, CA, USA) • BeStent Brava (Medtronic AVE, Santa Rosa, CA, USA) • BioDiamond (PlasmaChem GmbH, Mainz, Germany) • BiodivYsio PC Stent (Biocompatibles Ltd, Farnham, Surrey, UK) • BX Stent (Cordis, A J&J Company, Warren, NJ, USA) • Corinthian (J&J/Cordis, 42755 Haan, Germany) • Coroflex Coronary Stent (B Braun Melsungen AG, Berlin, Germany) • Genic Stent (Blue Medical, Helmond, The Netherlands) • Genius Coronary Stent (EuroCor Interventional, Bonn, Germany) • Inflow Stent (Inflow Dynamics, 80807 München, Germany) • Iris Stent (Uni-Cath Inc., Saddle Brook, NJ, USA) • JoStent (Jomed AB, Helsingborg, Sweden) • LC Stent (Cordis, A J&J Company, Warren, NJ, USA)
<u>Ballonexpandierbare „Draht-Ring“ und Coil Stents:</u> <ul style="list-style-type: none"> • Angiostent (Angio Dynamics, Glens Falls NY, USA) • Ave GFX (Medtronic/Ave, Santa Rosa, CA, USA) • Bard WT (Bard Ireland Ltd, Galway, Ireland) • Crossflex (Cordis A J&J Company, Warren NJ, USA) • Freedom (Global Therapeutics Inc, a Cook Company, Broomfield CO, USA) • Gianturco Roubin II (Cook Inc., Bloomington IN, USA) • Wiktor & Wiktor i (Medtronic Interventional Vascular-Europe, Kerkrade, The Netherlands) 	<ul style="list-style-type: none"> • LP Stent (Interventional Technologies Europe Ltd, Republic of Ireland) • MAC/Omega (amg GmbH, Raesfeld-Erle, Germany) • Medex Coronary C1 Stent (Medex Medical GmbH & Co.KG, Klein-Winternheim, Germany) • Med-X Stent (Med-Xcor, Paris, France) • Mini Stent (Cordis, A J&J Company, Warren, NJ, USA) • MSM-BMS Coronary Stent (Micro Science Medical AG, Pforzheim, Germany)
<u>Beschichtete Stent Grafts:</u> <ul style="list-style-type: none"> • AneuRx (Medtronic AVE, Santa Rosa, California, USA) • ASpire covered Stent (Vascular Architects, San Jose, CA, USA) • Cragg Endopro System 1 Polyester covered • Corvita Endoluminal Graft (Corvita Corporation, Miami, FL, USA) • EPTFE covered Palmaz Stent (J&J Cordis, Miami, FL., USA) • EVT bifurcated Graft & aortoiliac Graft • Hemobahn PA (W.L. Gore, Flagstaff, AZ, USA) • JoStent Stent Graft (Jomed AB, Helsingborg, Sweden) 	<ul style="list-style-type: none"> • Multi Link (Guidant, Santa Clara, CA 95054-2807 USA) • Nexus Coronary Stent (Occam International BC, Eindhoven, The Netherlands) • Nir (Boston Scientific, 40880 Ratingen, Germany) • Palmaz-Schatz PS-153 Serie (J&J Cordis, Miami, FL., USA) • Palmaz Schatz Crown (J&J Cordis, Miami, FL., USA) • Palmaz Schatz Spiral (J&J Cordis, Miami, FL., USA) • Paragon (Progressive Angioplasty Systems Inc., Menlo Park, CA, USA) • Parallel-Serial Jang (InVent Technologies, Redlands CA, USA) • Perflex (J&J/Cordis, 42755 Haan, Germany) • Pura (Devon Medical, 20097 Hamburg, Germany) • R-Stent™ (Orbus Medical Technologies, Inc., Ft Lauderdale, FL, USA)

<ul style="list-style-type: none"> • Parodi Stent Polyester covered • Polyurethan covered Palmaz Stent Montefiore Graft (J&J Cordis, Miami, FL., USA) • Talent bifurcated Graft (Medtronic AVE, Santa Rosa, California, USA) • Vanguard bifurcated Graft • Wallgraft (Boston Scientific, Natick, MA, USA) 	<ul style="list-style-type: none"> • Radius Scimed (Boston Scientific, Natick, MA, USA) • Saint-Côme Stent (Saint-Côme, Marseille, France) • Seaquence™ Stent (Nycomed Amersham Medical Systems, Paris, France) • Sorin Carbostent (Sorin Biomedica S.p.A., Saluggia (VC), Italy) • StentTech Stent (Stent Tech, Paris, France) • Tenax (Biotronic GmbH, Berlin, Germany) • Tensum (Biotronic GmbH, Berlin, Germany)
<p><u>Andere:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Igaki-Tamai Stent (Igaki Medical Planning, Kyoto, Japan) • Navius Stent (Navius Corporation, San Diego, CA, USA) 	<ul style="list-style-type: none"> • Terumo Stent (Terumo Corporation, Tokyo, Japan) • V-Flex (Cook Group Inc., Broomfield, CO, USA)

1.3. Stents in der interventionellen Kinderkardiologie

Die erste für die klinische Anwendung relevante Veröffentlichung über interventionelle Eingriffe bei Patienten mit angeborenen Herzfehlern erschien 25 Jahre vor dem ersten Bericht über Stent Implantationen in diesem Patientenkollektiv (129). Rashkind und Miller berichteten 1966 erstmals über eine interventionelle Vergrößerung einer Vorhofkommunikation ohne Thorakotomie (148). Während 1967 der erste interventionelle Verschluß eines persistierenden Ductus arteriosus (141) und schon 1976 die erste interventionelle Implantation eines Schirmokkluders zum Verschluß eines Vorhofseptumdefektes (90) folgten, blieb die Therapie von Gefäßstenosen im Rahmen angeborener Herzfehler lange ein ungelöstes Problem. Obwohl die Ergebnisse von Ballonangioplastien bei Dilatation arteriosklerotisch bedingter Stenosen seit Mitte der 70er Jahre ein anerkanntes Therapieverfahren mit guten Ergebnissen war (65), erfolgte der Einsatz der ersten Ballondilatation bei Kindern mit angeborenen Herzfehlern mit einer auffälligen Verzögerung. Diese Zurückhaltung erklärt sich vor allem aus der Angst der damaligen Untersucher, im Wachstum befindliche Gefäße durch Narbenentstehung in ihrem weiteren Wachstum zu behindern. Im Gegensatz zu arteriosklerotisch veränderten Gefäßen war es nicht das Ziel, ein Gefäß zu rekanalisieren sondern zu klein angelegte Gefäße zu erweitern. Die Tatsache, dass ein Großteil der angeborenen Herzfehler, wie zum Beispiel der Morbus Fallot, mit hypoplastisch angelegten Gefäßen einher geht und gleichzeitig aufgrund des operativen Fortschrittes dementsprechend mehr postoperative Stenosen auftraten, ließ interventionelle Techniken für diese Patienten zunehmend attraktiv erscheinen (112). Nach vereinzelt Fallbeschreibungen postmortem (101, 175) und tierexperimentellen Studien (25, 88, 99, 100) folgte 1983 die erste klinische Studie über Ballonangioplastien bei Kindern mit angeborenen Herzfehlern (104). Es wurden bewußt hypoplastische Pulmonalarterien oder bereits chirurgisch behandelte Restenosen für die ersten Ballondilatationen gewählt, da diese bekanntermaßen chirurgisch schlecht oder gar nicht zu therapieren sind. Die interventionellen Ergebnisse waren zufriedenstellend, vor allem traten keine katheterinduzierten Komplikationen auf. Es folgten Ballondilatationen an stenotischen Pulmonalklappen (89), Aortenisthmusstenosen (173) und Aortenklappenstenosen (93).

Es zeigte sich jedoch, dass mit der Ballonangioplastie eine deutliche Restenoserate einher ging. Bei Pulmonalstenosen ergab sich nur in 40-60% der Fälle eine anatomische Verbesserung und sogar nur in 35% eine klinische Besserung (78, 158). Diese Ergebnisse

wurden vor allem auf die elastischen Rückstellkräfte der Gefäße zurückgeführt, was sich auch durch mehrmaliges Dilatieren und Überdilatieren, mit teilweise 3-4fachem Durchmesser des stenotischen Gefäßes nicht änderte (14, 152). Da auch die chirurgischen Ergebnisse keine besseren Ergebnisse aufwiesen (196) und Reoperationen mit einem erhöhten Risiko behaftet sind, hielt die Therapie mit peripheren ballon-expandierbaren Stents 1989 Einzug in die interventionelle Kinderkardiologie (129). Diese ersten klinischen Stent Implantationen basieren auf einer tierexperimentellen Studie zur Testung von Stents in Pulmonal- und Systemvenen, die 1986 von Mullins et al. durchgeführt wurde (125). Aufgrund der Größe der stenotisierten Gefäße wurden und werden in der Behandlung von Patienten mit angeborenen Herzfehlern bevorzugt periphere Stents eingesetzt. Bei Kindern und jugendlichen Patienten genießen ballon-expandierbare Stents gegenüber selbst-expandierbaren den Vorzug, dem Körperwachstum entsprechend in ihrem Durchmesser vergrößerbar zu sein.

In den letzten 2 Jahrzehnte wurde parallel zu der Entwicklung auf dem Gebiet der Herzchirurgie, durch die zum Beispiel das Operationsalter bei komplizierten, operativen Eingriffen kontinuierlich vom jungen Erwachsenenalter über das Schul- und Kleinkindesalter bis in die Neugeborenen Periode vorverlagert wurde, auch Stent Implantationen bei immer jüngeren Patienten durchgeführt (68, 124). Mittlerweile werden auch Koronarstents zur Palliation Neugeborener mit angeborenen Herzfehlern in der Routine eingesetzt (165).

Mit der interventionellen Kinderkardiologie ist ein Zweig der Medizin entstanden, der die Erfolge der Chirurgie unterstützt und diese in einigen Fällen sogar ersetzen kann. Hierdurch wurde nicht nur die therapeutische Bandbreite auf dem Gebiet angeborener Herzfehler erweitert, sondern auch die Mortalität und Morbidität, unter anderem durch Einsparung operativer Eingriffe, gesenkt (71, 91, 171).

Durch die große Variabilität angeborener Herzfehler sind auch die Indikationen für die Implantation von Stents vielfältig.

1.4. Indikationen zur Stent-Implantation im Kindesalter

Die unterschiedlichen Indikationen zur Stent Implantation im Kindesalter ergeben sich aus der Lokalisation und der Beschaffenheit der Läsionen, der Körpergröße der Patienten, vor allem aber dem beabsichtigten Therapieziel.

Zu den unterschiedlichen anatomischen Lokalisationen respektive Gefäßeinengungen gehören:

1. systemarterielle Stenosen
2. pulmonalarterielle Stenosen
3. systemvenöse Stenosen
4. pulmonalvenöse Stenosen
5. Stenosen des Ductus arteriosus

Bei der Indikationsstellung ist es wichtig, die anatomische Form und den strukturellen Aufbau der stenosierten Gefäße zu berücksichtigen. Die unterschiedliche Beschaffenheit der Gefäßstenosen hängt nicht nur mit deren unterschiedlichen Aufbau der Gefäßwand zusammen. Es werden

- native und postoperative arterielle Gefäßstenosen und Gefäßhypoplasien
- native und postoperative venöse Gefäßstenosen und Gefäßhypoplasien
- Stenosen, die durch kontrahierendes Ductusgewebe bedingt sind
- Stenosen aufgrund einer „Gefäßabknickung“ (Kinking)
- Stenosen aufgrund von äußeren Kompressionen
- chirurgisch durch ein „Banding“ angelegte Stenosen

unterschieden.

Bedeutsam für eine geplante Stent Implantation ist hierbei der elastische oder nicht-elastische Widerstand, den diese unterschiedlichen Gefäßwandstrukturen aufweisen. So ist grundsätzlich bei venösen im Vergleich mit arteriellen Stenosen mit einem geringerem Widerstand zu rechnen. Der Widerstand postoperativer Stenosen verglichen mit angeborenen Stenosen ist hingegen individuell abhängig von der Menge und Qualität für die Einengung verantwortlicher fibröser oder fibroelastischer Strukturen.

Eine Sonderstellung haben Stenosen, die im Bereich von Ductusgewebe entstanden sind inne. Diese bieten in der Regel wenig Widerstand, haben aufgrund ihrer Kontraktionsfähigkeit jedoch einen dynamischen, oft schwer einzuschätzenden Charakter.

Der mittelfristige Verlauf und Therapieerfolg ist auch in der Kinderkardiologie nicht unwesentlich von potentiellen „In-Stent Stenosen“ aufgrund von Intima-Proliferationen geprägt. Im Vergleich zur Häufigkeit von Restenosen im Bereich gestenteter Koronararterien bei erworbener, koronarer Herzerkrankung ist hier noch wenig bekannt (54, 185). Versprengtes Ductusgewebe oder auch nicht laminare, turbulente Strömungsverhältnisse könnten hier eine Rolle spielen und sollten vor Implantation bei der Indikationsstellung mit ins Kalkül gezogen werden.

Der Wachstumsprozeß der pädiatrischen Patienten spielt eine erhebliche Rolle für die geplante therapeutische Strategie. Die Limitationen für eine Stent-Implantationen im Kindesalter ergeben sich zum einen aus der Körpergröße der Patienten und ihrem erwarteten Größenwachstum, zum anderen verbietet sich die Implantation von einigen der derzeit verfügbaren Stent-Typen aufgrund ihrer eingeschränkten „Über-Dilatierbarkeit“ und der Größe der Einführungskatheter, die für die Implantation dieser Stents notwendig sind. Nicht zuletzt aufgrund dieser Limitationen ergeben sich derzeit unterschiedliche Indikationen für die Stent Implantation im Kindesalter:

1. palliative Stent-Implantation
2. kurative Stent-Implantation

Bei der kurativen Stent-Implantation ist in aller Regel ein lebenslanger Verbleib des Stents geplant. Das Stentmaterial, das Alter und die Körpergröße der Patienten sind hier von entscheidender Bedeutung. Die Stents müssen klein genug sein, um über die kleinen Gefäße der Patienten eingeführt werden zu können, ohne diese zu zerstören. Zudem müssen sie durch Nach - und Überdilatationen bis ins Erwachsenenalter der Patienten ihre Funktion erfüllen. Ballonexpandierbare Stents, die zumeist aus medizinischem Edelstahl hergestellt werden, können solche Voraussetzungen bieten. Im Gegensatz hierzu haben selbst-expandierbare Stents, häufig aus Nitinol bestehend, einen fixierten maximalen Durchmesser, der bei ihrer Herstellung festgesetzt wird.

Bei palliativen Stent-Implantationen werden Stents nur für einen passageren Zeitraum genutzt. Dies macht häufig eine spätere chirurgische Explantation notwendig. Bei der Indikationsstellung muß dies streng einer chirurgischen Palliation gegenübergestellt werden. Die palliative Stent-Implantation bietet jedoch besonders in Notfallsituationen eine schonende, wenngleich zeitlich begrenzte Alternative zur Chirurgie.

2. Zielsetzung

Ziel dieser Arbeit ist es, die kurzfristige und mittelfristige Effektivität von Stent-Implantationen im Kindesalter und deren Limitationen anhand des Krankengutes der Klinik für Pädiatrie mit Schwerpunkt Kardiologie an der Humboldt Universität zu Berlin, Charité darzustellen.

Die Effektivität definiert sich kurzfristig aus der Beseitigung von Gefäßeinengungen und der damit verbundenen Entlastung des vorgeschalteten Organs. Mittel- bis langfristig definiert sie sich an der Erhaltung des Therapieerfolges, das heißt der Möglichkeit, durch kontinuierliche „Überdilatation“ der Stents diese an das Körper- und Gefäßwachstum der Patienten anzupassen.

Limitationen ergeben sich aus dem derzeitigen Stand der technischen Entwicklung von Stents. Während die Größen der Einführungssysteme von peripheren Stents, die über ein dem Wachstum der Patienten angemessenes Potential zur Überdilatation verfügen, eine Implantation im Neugeborenen und Säuglingsalter nicht zulassen, können kleinere Koronarstents, deren Einsatz schon im Frühgeborenenalter möglich ist, nicht dem Körperwachstum der Patienten ausreichend angepaßt werden.

Diese Limitationen machen neue Stent-Technologien notwendig. Erste Ergebnisse zur Entwicklung neuartiger Stents, die in ihrer Mechanik und ihrem Design verändert wurden, um ein breiteres Therapiespektrum insbesondere für Neugeborene und Kleinkinder bieten zu können, werden in einer Pilotstudie im Tierversuch vorgestellt.

3. Patienten und Methode

3.1. Gesamtzahl der Patienten und Stents

In der Zeit zwischen Januar 1994 und Juni 2001 wurden in der Klinik für Pädiatrie mit Schwerpunkt Kardiologie an der Humboldt Universität zu Berlin, Charité 149 Stents in 115 Gefäßstenosen, respektive Ductus arteriosus, bei 103 Patienten implantiert.

Es wurden ausschließlich ballon-expandierbare Stents implantiert. Diese Stents bestehen aus chirurgischem Edelstahl 316 L, dessen Legierung einen 14%igen Nickelanteil, 4 %igen Chromanteil sowie Spurenanteile von Molybdän und Schwefel enthalten.

Bei den implantierten Stents handelt es sich um Palmaz Stents, Johnson & Johnson, Interventional Systems Co, Warren, New Jersey 07059 USA; Corinthian Stents, Fa. Cordis, NL 930 LJ Roden, The Netherlands, Oostende 8, Cordis Europa NV; ACS Multi Link Stents, Fa. Guidant, Europe NV, Park Lane Culligalan 2B, 1831 Diegem, Belgium; Nir Stent, Fa. Scimed, Boston Scientific, Ireland Ltd., Ballybril Business Park, Galway, Ireland; Jo/Sito Stent, Fa. JoMed Implantate GmbH, Deutschland, 72414 Rangendingen

Die einzelnen Typenbezeichnungen und Anzahl der implantierten Stents sind in Tabelle 2 aufgeführt.

Tabelle 2: Stent Typen und Anzahl der jeweils implantierten Stents

Stent Typen	Anzahl
7 mm Palmaz Koronarstent	22
8 mm Palmaz Koronarstent	2
15 mm Palmaz-Schatz Koronarstent	18
10 mm P 104 Palmaz	15
12 mm P 128 Palmaz	42
18 mm P 118 Palmaz	23
30 mm P 3008 Palmaz	9
40 mm P 4014 Palmaz	3
Corinthian 11 mm	4
Corinthian 13 mm	1
ACS Multi Link Tristar 8 mm	4
ACS Multi Link Tetra 8 mm	2
ACS Multi Link Tetra 13 mm	1
ACS Multi Link Tetra 18 mm	1
Nir Stent 9 mm	1
Jo/Sito Stent 9 mm	1

3.1.1. Indikationen zur Stent-Implantation

Grundsätzlich gilt für alle Arten von hämodynamisch relevanten Stenosen, dass eine Stent-Implantation dann indiziert ist, wenn eine herkömmliche Ballon-Dilatation nicht zum gewünschten Erfolg geführt hat oder führen kann. Hierzu zählen Restenosen und Gefäßhypoplasien, die aufgrund erneuter Narbenbildung oder der elastischen Rückstellkräfte der Gefäße nach vorangegangener Operation oder Dilatation entstanden sind (Bild 1); Restenosen, die durch versprengtes Ductus Gewebe verursacht wurden (Bild 2); Gefäßeinengungen, die durch ein Abknicken eines Gefäßes, ein sogenanntes „Kinking“ bedingt sind (Bild 3); Stenosen durch das Gefäß umgebende Strukturen (Bild 4) und chirurgische Stenosen die bewußt durch ein palliatives „Banding“ angelegt wurden (Bild 5).

Dies bedeutet, dass vor jeder geplanten Stent-Implantation eine Ballon-Dilatation entweder bei einer vorangegangenen Herzkatheteruntersuchung oder unmittelbar vor der Implantation durchgeführt wurde. Eine Ausnahme dieser Strategie in dem vorgestellten Patientenkollektiv bilden die Stent-Implantationen in Notfallsituationen, zum Beispiel bei früh post-operativen kritischen Anastomosen-Stenosen, bei denen wegen der Gefahr einer Nahruptur auf Manipulationen im Bereich der Stenose vor der Stent-Implantation weitgehend verzichtet werden mußte (Bild 6).

Jeder dieser Stent-Implantationen, die ein zum Teil nicht unerhebliches prozeduales Risiko in sich bergen, wurden chirurgische Interventionsmöglichkeiten und die damit verbundenen Erfolgsaussichten und Risiken alternativ gegenübergestellt. Bei sehr jungen Patienten wurde die technische Durchführbarkeit und der mittel- bis langfristige Nutzen für die sich noch im Wachstum befindlichen Patienten in die Entscheidung für eine interventionelle Therapie einbezogen.

Die unterschiedlichen Indikationen bei verschiedenen Lokalisationen und zugrundeliegenden Strukturen der Stenosen werden in Untergruppen getrennt dargestellt.

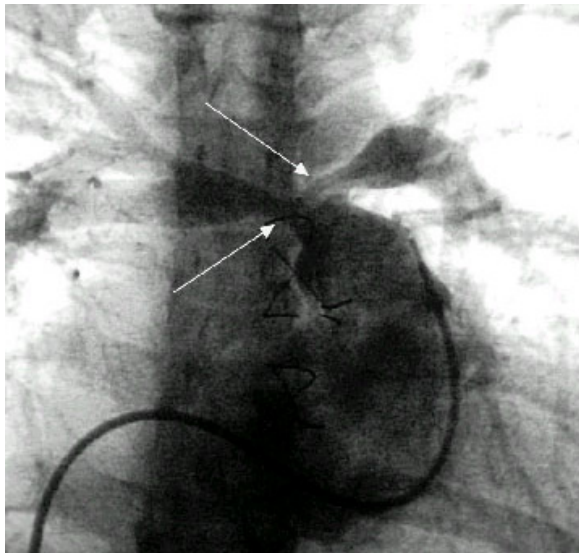


Abb. 1 (links): Restenosen durch restriktives Narbengewebe nach vorangegangener Ballondilatation

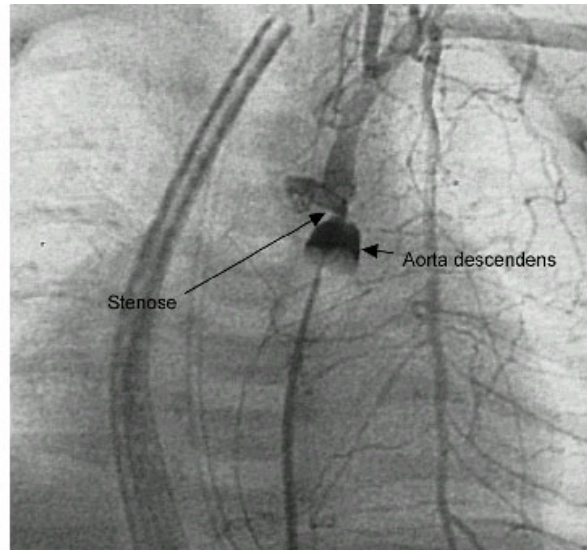


Abb. 2 (rechts): Restenose durch Ductusgewebe

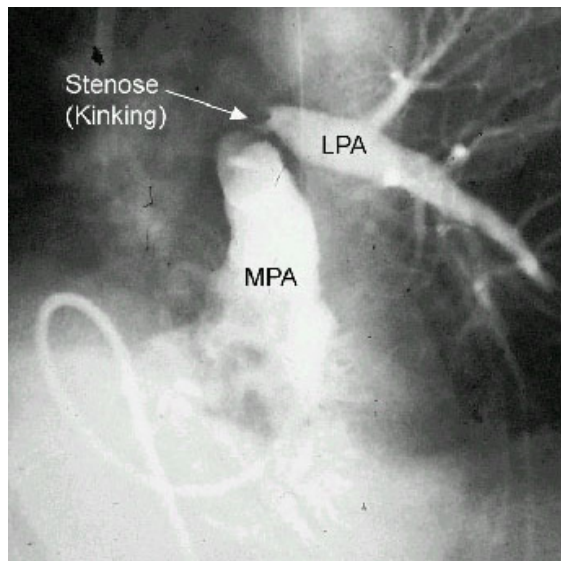


Abb. 3 (links): Stenose durch Kinking

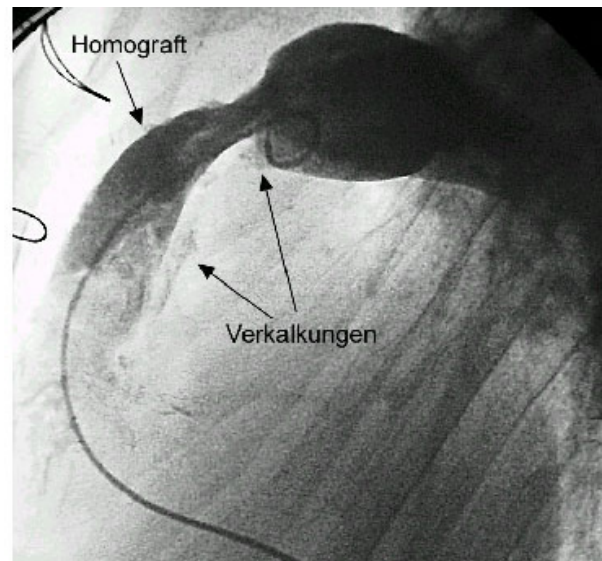


Abb. 4 (rechts): Restenose durch Kompression von außen

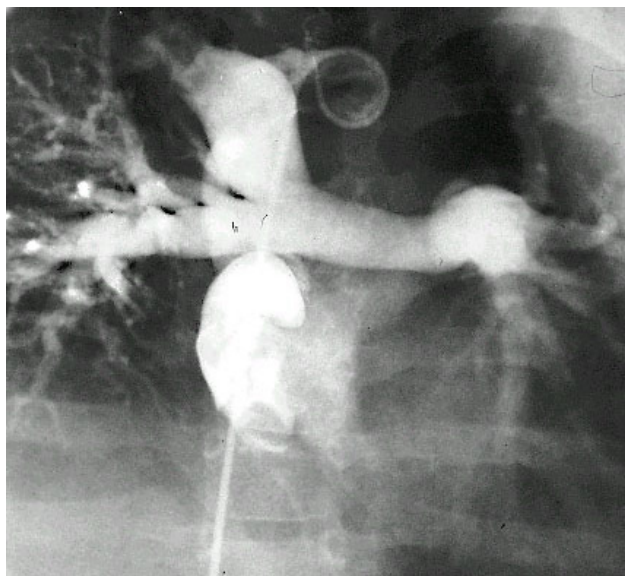


Abb. 5 (links): Chirurgische Stenose durch Banding

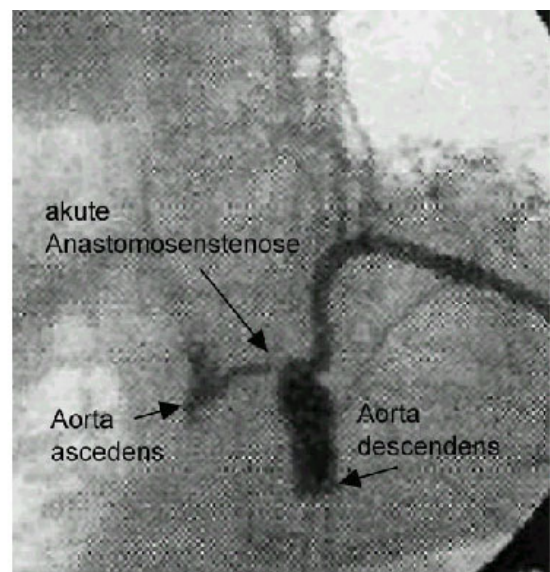


Abb. 6 (rechts): Akute (1 Stunde) postoperative Stenose

3.1.2. Methoden der Stent-Implantation

Alle Implantationen wurden in Einvernehmen mit den Kardiochirurgen und nach ausführlicher Aufklärung der Patienten und/oder deren Eltern durchgeführt. Wenige Notfall-Interventionen bilden hier eine Ausnahme.

Für alle Stent Implantationen im Kindesalter war die Auswahl der Stents von entscheidender Bedeutung. Hierbei war die exakte Darstellung der Läsion, ihrer Länge und dem minimalen Durchmesser der Stenose sowie maximalem Durchmesser des angrenzenden Gefäßes vorrangig. Eigene Erfahrungen haben gezeigt, dass die selektive angiographische Darstellung, besonders im Bereich pulmonalarterieller Stenosen, der Echokardiographie überlegen ist. Für die Auswahl des geeigneten Stents und der Durchführung der Implantation ist jedoch auch die selektive Angiographie oft unzureichend. Die Methode des sogenannten „Ballon-Sizing“ bot hier die nötigen Informationen und Sicherheiten für die Implantation selbst. Bei dieser Methode wurde der Dilatationsballon, der letztlich nach den vorangegangenen angiographischen Darstellungen für die Implantation gewählt wurde, vorerst ohne den Stent in der Stenose inflatiert, wobei der Inflationsdruck so niedrig gehalten wurde, dass keine gezielte Dilatation der Läsion resultierten, sondern die Stenose durch die in dem Ballon entstehende Kerbe als „Ausguß-Präparat“ auf dem Bildschirm erschien. Dies bot die Möglichkeit, durch die auf den Dilatationsballons befindlichen Marker eine exakte Kalibration vor Ort vorzunehmen und die Läsion in ihrer genauen Ausdehnung zu bestimmen. Darüber hinaus konnte eine korrekte Positionierung des Ballons und dessen stabiler Halt im fließenden Blutstrom getestet werden. Besonders bei Isthmusstenosen war die Einschätzung des Verhaltens der Ballonkatheter während der Inflation wichtig. Bei der Inflation wurden die Ballons entgegen eines suprasystemischen Blutdruckes geöffnet. Schon bei einer geringen Lageänderung während der Inflation konnte es zu einer Stent Dislokation in Richtung des Blutstromes kommen. Eine „Probe-Inflation“ hatte demgegenüber keine klinische Konsequenzen für den Patienten und erlaubte es dem Untersucher, einen ausreichend starren Führungsdraht zu wählen, um eine stabile Positionierung des „Ballon/Stent Ensembles“ zu gewährleisten.

Die Implantationsprozedur richtete sich nach den derzeit erhältlichen Stents. Heute gibt es von einigen Herstellern maschinell vormontierte Stents, die fest auf den Dilatationskatheter

befestigt sind und die dem Untersucher das manuelle Aufbringen der Stents auf den Ballon ersparen. Da die Variationsbreite kindlicher Stenosen bezüglich ihrer anatomischen Lokalisation und Größenausdehnung sehr groß ist, und vormontierte Stents zurecht geschnitten auf die Bedürfnisse erwachsener Patienten nur in ausgesuchten Längen und Durchmessern zur Verfügung stehen, werden auch heute noch die meisten Stents, die in der Kinderkardiologie eingesetzt werden, manuell auf dem jeweiligen Ballonkatheter montiert. Hierbei muß der Stent so fest aufgebracht werden, dass er während der Positionierung im Körper nicht auf dem Ballon verrutschen kann. Dieses wurde erreicht, indem bei der „Entlüftung“ des Ballonkatheter ein permanenter Sog auf den Ballon gegeben wurde. Nach dem Montieren der Stents wurde der Sog entfernt, wodurch es zu einem noch festeren Halt der Stents auf den Ballonkathetern kam. Die Stents wurden durch Schleusen, die aufgrund der Größe der Stents in aller Regel ein French größer waren als für die Ballonkatheter allein benötigt wurde, in den Körper des Patienten eingeführt. Über Führungsdrähte, die zuvor durch die stenosierte Gefäße hindurch geführt wurden, wurden die Stents auf Höhe der Stenosen positioniert. Grundsätzlich kann dies durch eine lange Schleuse geschehen, die zuvor auf dem Draht über die Stenose hinweg geschoben wird. Diese Methode wurde bis 1998 in unserer Klinik angewandt und wird auch heute noch weltweit bevorzugt. Als Alternative hierzu kann der Stent direkt durch eine kurze Schleuse, nur von dem Draht geführt, zu der Läsion vorgeschoben werden. Dies hat bei kleinen Patienten mit Gefäßeinengungen, die nur über einen kurvigen Verlauf zu erreichen sind, zum Beispiel Stenosen der linken Arteria pulmonalis den Vorteil, dass die Ballonkatheter leichter zu manövrieren sind und somit kleinere Implantationsschleusen benutzt werden konnten.

Zur Positionierung des Stents wurde das Bild des Ballonkatheters während des „Ballon sizings“ als „Landmarke“ hinzugezogen. Alternativ hierzu kann über einen zusätzlichen Zugang ein zweiter Katheter in die Nähe der Stenose gebracht werden, über den unmittelbar vor der Implantation Kontroll-Angiographien zur Positionskontrolle des Stents durchgeführt werden kann.

Nach den Implantationen wurden die Ballonkatheter gegen angiographische Katheter über die noch liegenden Führungsdrähte ausgetauscht und über diese Katheter angiographische Kontrollen der implantierten Stents sowie eine Bestimmung der Rest-Druckgradienten durchgeführt.

Während der Intervention wurden 50 IE Heparin/kg Körpergewicht als Bolus gegeben. Eine kontinuierliche Heparin Gabe wurde über die nachfolgenden 48 Stunden fortgesetzt. Dabei wurden am ersten post-interventionellen Tag 400 IE Heparin/kg Körpergewicht gefolgt von

200 IE Heparin/kg Körpergewicht am zweiten Tag verabreicht. Am zweiten Tag wurde gleichzeitig eine orale Medikation mit 2-3 mg Aspirin/kg Körpergewicht begonnen und für die folgenden 6 Monate beibehalten. Eine Antibiotika-Prophylaxe in Form von 100 mg Ceftriaxon/kg Körpergewicht wurde peri-interventionell in drei Einzeldosen verabreicht.

Grundsätzlich wurde dieses Regime bei allen Stent Implantationen und Stent Redilatationen angewandt. Unterschiede gab es lediglich bei der Gabe von Acetylsalicylsäure. Bei Patienten, bei denen Stents in den Ductus arteriosus oder in Isthmusstenosen bei Neugeborenen implantiert wurden, in denen ebenfalls Ductusgewebe zu einer potentiellen Re-Stenose führen konnte, wurde aufgrund der Gefahr einer durch die Acetylsalicylsäure bedingten Kontraktion des Ductusgewebes auf diese Medikation verzichtet.

Im Gegensatz hierzu wurde bei Patienten, bei denen ein Stent im venösen Gefäßsystem eingesetzt wurde, Aspirin zur Hemmung der Thrombozytenaggregation über den Zeitraum von 6 Monaten hinaus verabreicht. Dies galt besonders bei Patienten mit einer Fontan Zirkulation, bei denen eine lebenslange Medikation mit einem Thrombozytenaggregationshemmer in unserer Klinik durchgeführt wird.

3.1.3. Methoden der Nachbeobachtung und Reintervention

Der Nachbeobachtung und „Nachsorge“ der Stents, die bei den vorgestellten pädiatrischen Patienten implantiert wurden, kam aufgrund des zu erwartenden Größenwachstums der Patienten eine besondere Bedeutung zu. Restenosen durch Intima-Proliferation oder einer möglichen Kompression von außen wurden aufgrund der Erfahrungen, die bei Stent Implantationen im Erwachsenenalter bereits gemacht wurden, zusätzlich (185) erwartet. Relative Restenosen durch das Größenwachstum der Patienten gegenüber dem fest definierten Durchmesser der implantierten Stents waren und sind dem gegenüber mit an Sicherheit grenzender Wahrscheinlichkeit vorzusetzen.

Redilatationen sind, zumindest bis zum Abschluß des Größenwachstums der Patienten, Teil der Routine in der Nachsorge dieser Implantate.

3.1.4. Gruppeneinteilung nach verschiedenen Lokalisationen

Aufgrund der oben dargelegten unterschiedlichen Lokalisation und Qualität der Gefäßwand Strukturen werden die hier aufgeführten Läsionen nach ihrer anatomischen Zugehörigkeit in 5 Gruppen unterteilt.

Implantationen in arterielle Gefäße:

Gruppe 1: Pulmonalarterienstenosen

Gruppe 2: Aortenisthmusstenosen

Implantationen in den Ductus arteriosus:

Gruppe 3. Persistierender Ductus arteriosus

Implantationen in venöse Gefäße:

Gruppe 4: Systemvenenstenosen

Gruppe 5: Pulmonalvenenstenosen

Innerhalb der einzelnen Gruppen, mit Ausnahme der Gruppe 3, werden jeweils native und post-operative Läsionen unterschieden. Zudem werden die verschiedenen Therapieziele wie palliative oder kurative Stent Implantation, getrennt voneinander betrachtet. Lediglich bei den Stent Implantationen in den Ductus arteriosus (Gruppe 3) handelte es sich ausschließlich um eine passagere Therapie, bei der für einen Zeitraum von einigen Wochen bis Monaten eine ausreichende Perfusion der Lungengefäße sichergestellt wurde.

3.2. Stents in Pulmonalarterienstenosen

3.2.1. Patienten und Stents

Bei 38 Patienten, 18 weiblichen und 20 männlichen Patienten, mit 47 Läsionen wurden insgesamt 59 Stents implantiert. Das Alter der Patienten lag zwischen 3 Tagen und 34 Jahren (ein erwachsener Patient), im Mittel 6,2 Jahre, Median 2,6 Jahre, das Gewicht zwischen 2,5 kg und 75 kg, im Mittel 20,8 kg. Alle Interventionen wurden in Intubationsnarkose durchgeführt. 41 Stents wurden in post-operative Restenosen implantiert, 18 Stents in native Gefäßeinengungen. Die Diagnosen der Patienten und Lokalisationen der Stents sind in Tabelle 3 aufgeführt, die verschiedenen Stent Typen und Stent Längen in Tabelle 4.

Tabelle 3: Diagnosen, Alter und Gewicht der Patienten bei Implantation und Lokalisation der Stents

Diagnosen	Alter (J)	Gewicht (kg)	Anzahl Stents	LPS	RPS	MPS	nativ/ postop
TOF+/-Patr	0,6-15,3, m=6,9	6,2-70, m=21,7	28	14	12	2	3/25
Patr.mit komplexem Vitium	0,01-5,5, m=2,3	2,5-16,5, m=10,5	11	4	2	5	6/5
Nach Glenn/Fontan Operation	0,9-14,5, m=5,4	6,6-75, m=25,8	10	7	3		4/6
Periphere Pulmonalstenosen	5	0,5	2		2		2/0
RV-PA Conduit Obstruktion	2,8-34, m=25,7	11-65, m=50,3	4			4	0/4
sonstige	0,25-2,8, m=1,5	3,8-15,3, m=8,5	4	2	2	0	3/1

Legende: J: Jahre; kg: Kilogramm; LPS: linksseitige Pulmonalarterienstenose; MPS: Pulmonalarterien-Stammstenose; PA: Pulmonalarterie; Patr: Pulmonalatresie; postop: postoperativ; RPS: rechtsseitige Pulmonalarterienstenose; RV: rechter Ventrikel; TOF: Fallotsche Tetralogie

Tabelle 4: Anzahl der verschiedenen Stents in pulmonalarterieller Position

Länge der Stents (mm)	7	8	10	11	12	13	18	30	40
	Palmaz	ACS	Palmaz	Corinthian	Palmaz	Jupiter	Palmaz	Palmaz	Palmaz
Anzahl der implantierten Stents	2	1	9	4	22	1	16	3	1

Legende: Palmaz TM: Johnson and Johnson Interventional Systems, Sommerville, NJ; Corinthian: Palmaz, Corinthian peripheral PC 125 PPS, 930 LJ, Roden, Netherlands; Jupiter: Palmaz, Corinthian IQ Jupiter, 930 LJ Roden, Netherlands; ACS:

3.2.2. Indikationen zur Stent-Implantation

Resistenz gegenüber Ballon-Dilatation: Wie bei fast allen Stenosen im Kindesalter war die Ballon Dilatation Mittel der ersten Wahl. Eine Stent Implantation wurde in aller Regel erst bei deren Versagen durchgeführt. Gefäßstenosen mit starken elastischen Rückstellkräften oder einer zu hohen Rigidität zeigten neben kontrahierendem Ductusgewebe oder abknickenden Gefäßverläufen ungenügende Dilatationsergebnisse. Auch bei Stenosen, die durch Kompression von außen entstanden waren, blieb die Ballondilatation allein ineffektiv.

Druckgradienten: Die an Pulmonalarterienstenosen entstandenen Druckgradienten waren bei Läsionen im Kindesalter in Abhängigkeit von der zugrunde liegenden Hämodynamik und Funktion des rechten Ventrikels nur bedingt als Indikation heranzuziehen. Bei normaler Funktion des rechten Ventrikels und biventrikulärer Hämodynamik, also zum Beispiel bei isolierten Pulmonalstenosen, war der Druckgradient ein aussagekräftiges Kriterium. Eine Therapieindikation in solcher Situation wurde bei Gradienten über 25 mmHg gestellt. Weniger aussagekräftig waren Druckgradienten bei eingeschränkter Ventrikelfunktion, da der rechte Ventrikel grundsätzlich gar nicht mehr in der Lage war, einen erhöhten Druck und damit einen Druckgradienten an den nachgeschalteten Stenosen aufzubauen. Auch bei Patienten, bei denen eine Fontanhämodynamik mit damit verbundenen Niederdruck im pulmonalarteriellen Gefäßsystem operativ teilweise oder bereits vollständig etabliert worden war, konnten Druckgradienten nicht zur Indikationsstellung herangezogen werden. Die hier

entstehenden niedrigen Druckunterschiede treten schon als Begleiterscheinung der normalen Atmung der Patienten auf und haben daher keine Aussagekraft für die Indikationsstellung.

Klinik: Zu den klinischen Zeichen der rechtsventrikulären Insuffizienz waren neben allgemeiner Leistungseinschränkung und Stauung des venösen Blutes eine zunehmende Zyanose von Bedeutung für die Indikationsstellung.

Durchmesser: Die nach zweidimensionalen, angiographischen Bildern ausgemessenen Durchmesser der Stenosen, verglichen mit dem Durchmesser des angrenzenden Gefäßes stellten, gerade in Situationen, in denen Druckunterschiede keine oder wenig Aussagekraft besaßen, waren eine wesentliche Grundlage bei der Indikationsstellung zur Stent-Implantation bei verengten Pulmonalarterien. Bei Stenosen, die in ihrem Durchmesser unter 75% des angrenzenden Gefäßes maßen, wurden Stent-Implantationen als therapeutische Option erwogen und durchgeführt.

Alter und Größe der Patienten: Die Entscheidung zur palliativen oder kurativen Stent-Implantation war von der Stent-Technik und der Größe des Patienten abhängig.

Bei Stents, die mit dem Ziel, als Gefäßstütze lebenslang im Körper zu verbleiben, implantiert wurden, waren das Alter und das Gewicht der Patienten zum Zeitpunkt der Intervention von Relevanz.

Stent-Implantationen, die in einer Notfallsituation als Palliation notwendig waren, wurden auch bei Früh- oder Neugeborenen durchgeführt. Der vorübergehende Verbleib im Körper erlaubte auch den Einsatz von sehr kleinen Koronarstents, die durch miniaturisierte Schleusensysteme eingeführt werden können. Eine Begrenzung durch ein niedriges Körpergewicht von Patienten im Neugeborenenalter gab es bei diesen Stent-Systemen nicht.

Grundsätzlich werden drei Indikationen zur Stent-Implantation in Pulmonalarterienstenosen unterschieden.

1. Palliative Stent-Implantationen: Diese können bei Säuglingen mit hypoplastischen Pulmonalgefäßen, zum Beispiel nach interventioneller Hochfrequenzeröffnung einer Pulmonalatresie mit hypoplastischem Pulmonalarterienstamm oder bei älteren Patienten mit Einengungen eines chirurgisch zwischen dem rechten Ventrikel und der Pulmonalarterie implantierten Homografts vorübergehend für eine Druckentlastung des vorgeschalteten

Ventrikels sorgen. Zum einen erfolgt die Stent-Implantation als Alternative zu einer palliativen aorto-pulmonalen Shunt Operation. Häufig wurden hierbei Koronarstents verwandt. Zum anderen kann durch die Stent-Implantation eine zeitliche Verzögerung eines operativen Homograft Wechsels erreicht werden.

2. Kurative Stent-Implantation in native Pulmonalarterienstenosen: Es handelt sich um eher seltene Läsionen, die häufig aufgrund von versprengtem Ductusgewebe in der linken Pulmonalarterie entstehen. In der Klinik sind rechtssventrikuläre Hypertrophie, Funktion und der Druckgradient für die Indikation von entscheidender Bedeutung. Der Durchmesser der Stenose und das Alter und die Größe des Patienten bestimmen letztlich die Durchführbarkeit der Intervention.

3. Kurative Stent-Implantation in postoperative Pulmonalarterienstenosen: Diese werden häufig nach korrigierenden Operationen der Fallotschen Tetralogien beobachtet. Die Kriterien zur Indikation sind vergleichbar mit denen bei nativen Pulmonalarterienstenosen. Alter und Größe der Patienten sind hier jedoch häufig von untergeordneter Relevanz, da es sich bei den Patienten nach vorangegangener Therapie zumeist um ältere Kinder handelt, bei denen größere periphere Stents problemlos implantiert werden können.

3.2.3. Methode der Stent-Implantation

Nach vorangegangenem „Ballon-sizing“ wurde der Stenttyp und die Stentlänge ausgewählt. Hierbei wurde darauf geachtet, dass der Stent so kurz wie möglich war, um gerade die gesamte Länge der Einengung zu überbrücken, ohne dass viel Fremdmaterial über die Stenose hinaus in das Gefäßlumen hinein ragte (Bild 7 und 8).

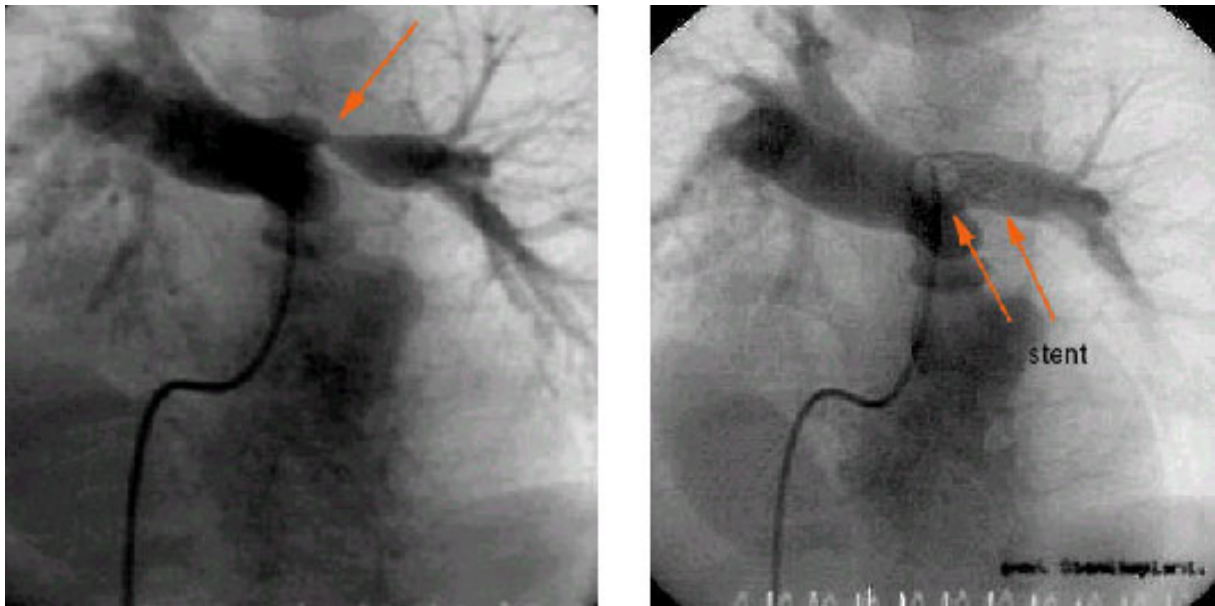


Abb. 7 und Abb. 8: Implantation eines 12 mm langen P128 Stents in eine umschriebene Pulmonalarterien-Abgangsstenose

Bei kurativen Implantationen wurde zudem bei der Auswahl der Stents darauf geachtet, dass sie über ausreichend Potential verfügten, durch Nachdilatation dem Wachstum der Patienten bis ins Erwachsenenalter angepaßt werden zu können.

Nach Sondierung der Stenose mittels eines End-offenen Katheters wurde das harte Ende eines überlangen Führungsdrahtes distal der Einengung in der Peripherie des pulmonalarteriellen Gefäßsystems positioniert. Beim Vorschieben dieses Drahtes, wurde darauf geachtet, dass mit dem scharfen Drahtende keine Verletzungen des Lungengewebes hervorgerufen wurde. Über diesen Draht wurde der auf dem Ballon befestigte Stent in Position gebracht. Bis 1998 wurden lange Schleusen, sogenannte „long sheaths“ verwandt, um die Stents vorzuschieben. Da besonders bei kleinen Patienten mit linksseitiger Pulmonalarterienstenose der Zugang durch den rechten Ventrikel für die Katheter durch mehrere, relativ akute Winkel (Übergang untere Hohlvene/Trikuspidalklappe; rechter Ventrikel/rechtsventrikulärer Ausflußtrakt; Pulmonalarterienstamm/Abgang der linken Pulmonalarterie) erschwert ist, kam es häufig zu so starken Biegungen der „long sheaths“ beziehungsweise deren Abknicken, dass ein Vorschieben eines starren, geraden Stents nicht möglich war. Es zeigte sich, dass dieses Problem durch den Gebrauch kurzer Schleusen umgangen werden konnte. Diese Methode wurde seit 1998 ausschließlich angewandt, wenngleich sie in der Literatur noch nicht beschrieben ist. Zum Manövrieren der Stents bleibt hierbei nur der starre Führungsdraht der

durch vorsichtiges gegeneinander Schieben von Draht und Ballonkatheter dem Ballon-Stent Ensembles eine ausreichende Bewegungsfreiheit verleiht.

3.2.4. Methode der Nachbeobachtung und Reintervention

Halbjährliche echokardiographische Verlaufskontrollen nehmen in der Nachbeobachtung eine zentrale Rolle ein. Besonders bei peripher gelegenen Stents ist jedoch eine direkte Aussage zu Restenosen im Bereich der Stents aufgrund überlagernden Lungengewebes im Allgemeinen nicht möglich. Bei gleichzeitig bestehenden Trikuspidalklappeninsuffizienzen können durch die Abschätzung des rechtsventrikulären Druckes indirekt Aussagen über mögliche Restenosierungen getroffen werden. Neben Restenosen aufgrund von Intima Proliferation oder durch Kompression von Stent umgebendem Gewebe ist eine relative Restenose hervorgerufen durch das Größenwachstum der pädiatrischen Patienten ein regelhafter Grund für Redilatationen. Hierfür ist ausschließlich der Gewichtsverlauf und die Wachstumskurve der Patienten ausschlaggebend.

Grundsätzlich wurden Re-Interventionen bei einem meßbaren Gradienten oder meßbaren Anstieg eines Restgradienten um 20 mmHg durchgeführt. Bei Patienten, bei denen eine echokardiographische Darstellung der Stents oder die Beurteilung des rechtsventrikulären Druckanstieges anhand einer Trikuspidalinsuffizienz nicht möglich war, war der Wachstumsverlauf der Patienten ausschlaggebend für die Indikation für eine erneute Intervention.

Die Art der Intervention war abhängig von der Ursache der Restenose. Besonders bei Restenosen, die aufgrund von Kompression durch rigide, den Stent umgebende Strukturen auftraten, wurden zusätzliche Stent Implantationen einfachen Re-Dilatationen häufig vorgezogen. Hierdurch wurde den initial implantatierten Stents eine größere Stabilität gegeben um den komprimierenden Strukturen einen effektiveren Widerstand zu leisten.

3.3. . Stents in Aortenisthmusstenosen

3.3.1. Patienten und Stents

Bei 22 Patienten, 17 weibliche und 5 männliche, mit nativer Aortenisthmusstenose (n=12), postoperativer Reaortenisthmusstenose (n=10), bei denen teilweise hypoplastische Aortenbögen bestanden, wurden 26 Stents implantiert. Das Alter der Patienten zum Zeitpunkt der Implantation lag zwischen 2 Tagen und 18 Jahren, im Mittel 5,7 Jahre (Median 2,4 Jahre), das Körpergewicht zwischen 2,8 kg und 66 kg, im Mittel 19 kg (Median 12,4 kg). Alter und Gewicht sind in Tabelle 5 dargestellt. Die verschiedenen Stent Typen und Stent Längen sind in Tabelle 6 aufgeführt.

Tabelle 5: Alter und Gewicht der Patienten; Anzahl der implantierten Stents

Patienten	Kg	Alter (Jahre)	Anzahl der implantierten Stents
FW	9,7	1,1	1
AN	34	11	2
JG	3,5	11	2
SK	4	0,2	1
FS	7,5	0,2	1
AK	3	0,13	2
AW	15	0,37	1
JG	6,1	0,005	1
KS	3,2	0,005	1
SG	16	3,75	2
PS	3,8	0,84	1
SN	63	0,13	1
AS	17,5	7,3	1
RN	3,1	9,6	1
AS	25,6	0,3	1
TH	44	16,5	1
UG	16	6,6	1
SB	15,5	0,03	1
SW	2,8	7,6	1
JV	46	14	1
MM	66	12,5	1
AS	18	8	1

Tabelle 6: Anzahl und Art der Stents, die in Aortenisthmusstenosen implantiert wurden

Länge der Stents (mm)	7	8	10	12	15	18	30	40
	Palmaz	ACS	Palmaz	Palmaz	Palmaz	Palmaz	Palmaz	Palmaz
Anzahl der implantierten Stents	5	1	3	5	1	6	3	2

Von den 22 Patienten wurden bei 8 Kindern Begleitherzfehler diagnostiziert. Bei den übrigen 14 Kindern mit isolierter Isthmusstenose wurden bei 8 Kinder postoperativ Stents implantiert, bei 6 Kindern wurden native Stenosen durch Stent Implantation therapiert.

Insgesamt wurden native Aortenisthmusstenosen oder hypoplastische Aortenbögen bei 14/22 Kindern durch Implantation von 16 Stents behandelt. Acht Kinder entwickelten postoperativ Restenosen, bei denen insgesamt 10 Stents implantiert wurden.

3.3.2. Indikationen zur Stent-Implantation

Resistenz gegenüber Ballon-Dilatation: Neben Restenosen nach vorangegangener Dilatation von Aortenisthmusstenosen aufgrund von proliferierendem Narbengewebe lassen sich in dieser anatomischen Region mehrere Ursachen für das Versagen herkömmlicher Ballon-Dilatationen und damit Indikationen zur Stent-Implantation nennen. Hierzu gehören „Gefäß-Kinking“, versprengtes Ductus Gewebe, das zur Kontraktion neigt, und langstreckige angeborene Hypoplasien einzelner Gefäßabschnitte. Als Aortenbogenhypoplasie wurde ein Durchmesser des proximalen Aortenbogens unterhalb von 60%, ein Durchmesser des distalen Aortenbogens unterhalb von 50% und der Durchmesser des Isthmus unterhalb 40% des Durchmessers der Aorta ascendens definiert (32).

Druckgradienten: Ähnlich wie bei den Pulmonalstenosen waren Messungen von Druckgradienten im Aortenisthmus von sehr uneinheitlicher Aussagekraft. Falsch niedrig waren Gradienten bei Patienten mit eingeschränkter Funktion des vorgeschalteten linken Ventrikels oder mit über einen langen Zeitraum bestehender Stenose, wobei die Aorta descendens durch zusätzliche arterielle Kollateralgefäße versorgt wird. Bei Neugeborenen mit offenem Ductus arteriosus, der bei kritischer Aortenisthmusstenose die Perfusion der Aorta descendens annähernd vollständig übernimmt, ist ein Druckgradient meistens

dopplerechokardiographisch nicht meßbar oder zumindest ohne Bedeutung für die Entscheidung über mögliche Therapieverfahren.

Aussagekraft hingegen hat die dopplerechokardiographische Messung von Druckgradienten bei Verlaufsuntersuchungen nach zuvor durchgeführter interventioneller oder chirurgischer Therapie. Diese kann der Indikationsstellung zu weiteren invasiven therapeutischen Maßnahmen wertvolle Hilfe bieten. Im allgemeinen waren invasiv gemessene Druckgradienten im Vergleich zu echokardiographisch erhobenen Werten häufig niedriger, insbesondere da die Patienten während Herzkatheteruntersuchungen tief sediert waren. Unter diesen Bedingungen wurden Indikationen zur Stent-Implantation in Aortenisthmusstenosen bei einem Gradienten von 20 mmHg und mehr gestellt. Aufgrund der oben aufgeführten Fehlermöglichkeiten wurden neben den Druckgradienten folgende weitere Kriterien zur Indikationsstellung für eine Stent-Implantation herangezogen.

Die linksventrikuläre Hypertrophie, gemessen in den Brustwandableitungen des Oberflächen-Elektrokardiogramms und echokardiographisch im M-Mode, ist ein wichtiges zusätzliches Kriterium für die Indikationsstellung zur Stent-Implantation.

Der Durchmesser der Stenose im Vergleich zum Durchmesser des angrenzenden Gefäßes ist ebenfalls von erheblicher Bedeutung für die Indikation zur Stent-Implantation. In unserem Kollektiv wurden Stent-Implantationen durchgeführt, wenn die minimalen Durchmesser der Stenosen dargestellt in zweidimensionalen angiographischen Messungen mehr als 50% unterhalb des Durchmessers des Aortenbogens lagen.

Alter und Größe der Patienten: Besonders bei der Indikationsstellung zur Stent-Implantation in die Aorta sind das Alter und die Körpergröße der Patienten von entscheidender Bedeutung. Stents, die in einer Notfallsituation bei Neugeborenen mit schwerwiegenden Begleitherzfehlern implantiert wurden, entziehen sich diesen Kriterien. Hier wurden palliativ Koronarstents implantiert, bei denen aufgrund der Größe ihrer Einführungsschleusen keine Begrenzungen oberhalb eines Körpergewichtes von 1,5 Kg der Patienten besteht.

Grundsätzlich werden drei Indikationen zur Stent-Implantation in die Aorta unterschieden.

1. Stent-Implantation in native Aortenisthmusstenosen: In der Klinik sind linksventrikuläre Hypertrophie und Druckgradient für die Indikation von entscheidender Bedeutung. Der Durchmesser der Stenose und das Alter und die Größe des Patienten bestimmen letztlich die Durchführbarkeit der Intervention.

2. Stent-Implantation in postoperative Reaortenisthmusstenosen: Die Kriterien zur Indikation sind vergleichbar mit denen bei der nativen Aortenisthmusstenose. Alter und Größe der Patienten sind hier jedoch häufig von untergeordneter Relevanz, da es sich bei den Patienten nach vorangegangener Therapie zumeist um ältere Kinder handelt, bei denen auch größere periphere Stents problemlos implantiert werden können.

3. Palliative Stent-Implantation bei Neugeborenen und Säuglingen mit komplexen Begleitherzfehlern: Die klinische Situation, der anatomische Durchmesser der Stenose und des angrenzenden Gefäßes sind hier allein für die Indikation und die Durchführung der Implantation ausschlaggebend.

3.3.3. Methode der Stent-Implantation

Für die Auswahl der Stents und der Ballondurchmesser wurden vor den Implantationen echokardiographisch und angiographisch die Durchmesser der Aorta im Bereich des Bogens, der Stenose und der Aorta descendens auf Höhe des Zwerchfells ermittelt. Um eine zu ausgedehnte Dilatation und damit das Risiko einer Gefäßverletzung mit Aneurysmabildung oder eine Ruptur zu vermeiden (110, 123), wurde der Ballondurchmesser nicht größer als der Durchmesser des Aortenbogens und kleiner als der Durchmesser der Aorta descendens auf Höhe des Zwerchfells gewählt.

Die Implantationsmethode bei Stenosen in der Aorta gleicht der Methode der Stent Implantation bei Pulmonalstenosen. Die Stents wurden nach vorangegangenem „Ballon sizing“ über eine kurze Schleuse eingeführt und auf einem starren Führungsdraht von der Arteria femoralis im Bereich der Stenose positioniert und implantiert. Durch die Steifheit der Führungsdrähte wurde ein Verrutschen der auf dem Ballon montierten Stents während der

Inflation vermieden. Je nach Größe der Ballons wurden 0.014 inch „Floppy-Drähte“ („Europa“, Guidant, Excelsiorlaan 37, 1930 Zarentem, Belgium) oder 0.035 inch Amplatzer „superstiff“ (Boston scientific Corporation, 480 Pleasant Street, Watertown, MA 02472, USA) für die Stent Implantation benutzt. Eine Ausnahme bildet die Gruppe der 5 Patienten, bei denen in Notfallsituationen Koronarstents als Palliation implantiert wurden. Aufgrund des kritischen klinischen Zustandes dieser Patienten wurde auf ein „Ballon sizing“ verzichtet. Die Größenbestimmung der Stenosen und des angrenzenden Gefäßes wurde ausschließlich nach Kallibration mit Hilfe des diagnostischen Katheters und digitaler Bildgebung im Katheterlabor berechnet.

Bei 18/22 Patienten wurden die Implantationen in Intubationsnarkose durchgeführt.

3.3.4. Methoden der Nachbeobachtung und Reintervention

Bei Patienten, bei denen der Durchmesser der Stents unterhalb des Durchmessers des Aortenbogens bei der Implantation gewählt wurde, um eine Gefäßverletzung bei früh postoperativen Stenosen zu vermeiden, wurde der Stent elektiv innerhalb der ersten drei Monate nach Implantation redilatiert. Die übrigen Redilatationen erfolgten bei Zunahme des Druckgradienten über 20 mmHg und in Abhängigkeit des Wachstums und der Größenzunahme der Patienten.

3.4. Stents im Ductus arteriosus

3.4.1. Patienten und Stents

42 Stents wurden bei 28 Neugeborenen und Säuglingen mit ductusabhängigen Vitien im Alter von 1 Tag bis 126 Tage, im Mittel 15 Tage und einem Körpergewicht von 1,76 kg bis 4 kg, im Mittel 3,14 kg implantiert. Die Stents wurden mit einem Durchmesser von 3 mm bis 12 mm, im Mittel 4,2 mm implantiert. Die verschiedenen Stent-Typen und Längen der Stents sind in Tabelle 7 dargestellt.

Tabelle 7: Anzahl und Art der Stents, die in den Ductus arteriosus implantiert wurden

Länge der Stents (mm)	7	8	8	13	18	15	9	10	12
	Palmaz	Palmaz	ACS	ACS	ACS	Palmaz	Sito	Palmaz renal	Palmaz iliac
Anzahl der implantierten Stents	13	2	4	1	1	17	1	2	1

Allen Patienten gemeinsam war ein zugrundeliegender Herzfehler mit ductusabhängiger, pulmonaler oder systemischer Perfusion. Zumeist handelte es sich um komplexe angeborene Herzfehler. Die Diagnosen der Patienten sind in Tabelle 8 aufgeführt.

Tabelle 8: Diagnosen der Patienten mit ductusabhängigen Vitien

Diagnose	Anzahl der Patienten/Stents
Patr/krit.PS, IVS und hypoplastischer rechter Ventrikel	9/12
Patr, IVS und hypoplastischer rechter Ventrikel und Myokardsinusoide	1/1
Patr ohne Hauptstamm IVS und hypoplastischer rechter Ventrikel	1/3
Patr und AVSD	1/2
Patr, VSD (Gerbode) und Trikuspidalklappendysplasie (Ebstein)	1/1
Patr und VSD	2/2
Patr, AVSD und TAPVD	1/2
Patr, TGA und VSD	1/2
Patr, TGA, DIRV, VSD und hypoplastischer linker Ventrikel	1/2
Patr und Myokardsinusoide	1/3
Truncus arteriosus, VSD, PAPVD und IAA	1/1
Tatr, VSD und PS/sub PS	1/3
TOF mit hypoplastischen Pulmonalarterien	1/1
HLHS	1/1
TGA	2/3
TGA, AVSD (Taussig Bing)	1/1
TOF, AVSD und Dextrocardie	1/1
DILV, MGA und PS	1/1

Legende: AVSD: atrio-ventrikulärer Septumdefekt, DIRV: „double inlet right ventricle“, DILV: „double inlet left ventricle“, HLHS: hypoplastisches Linksherzsyndrom, IVS: intaktes Ventrikelseptum, MAG: Malposition der großen Arterien; PAPVD: partielle Lungenvenenfehlmündung, Patr: Pulmonalatresie, PS: Pulmonalstenose, TAPVD: totale Lungenvenenfehlmündung, Tatr: Trikuspidalklappenatresie, TGA: Transposition der Großen Gefäße, TOF: „Fallotsche Tetralogie“.

3.4.2. Indikationen zur Stent-Implantation

Die Indikationen sind individuell abhängig von dem zugrundeliegenden Herzfehler. Es lassen sich jedoch 3 verschiedene Untergruppen bilden:

1. Palliative Stent Implantation zum Erhalt einer pulmonalarteriellen Zirkulation alternativ zu einer aorto-pulmonalen Shunt Operation bei komplexen Vitien.
2. Stent Implantation bei Pulmonalatresie oder kritischer Pulmonalstenose mit intaktem Ventrikelseptum und hypoplastischem rechten Ventrikel nach interventioneller Eröffnung und Dilatation einer atretischen Pulmonalklappe oder Dilatation einer kritischen Pulmonalstenose. Bei diesen Patienten wurden die Stents zur vorübergehenden zusätzlichen Lungenperfusion über den Ductus arteriosus und Förderung der Entwicklung eines hypoplastischen Lungengefäßsystemes und eines hypoplastischen rechten Ventrikels alternativ zu mehreren palliativen Operationen zur schrittweisen Schaffung einer Fontan Zirkulation eingesetzt.
3. Stent Implantation zur passageren Aufrechterhaltung eines Systemkreislaufes bei Patienten mit hypoplastischem Linksherzsyndrom oder unterbrochenem Aortenbogen.

3.4.3. Methoden der Stent-Implantation

Die Stent-Implantationen in den Ductus arteriosus erfolgten bei 21/28 Patienten in Intubationsnarkose. Die anatomischen Strukturen sind hier verhältnismäßig klein und die prä-interventionelle angiographische Darstellung häufig durch Kontrastmittelüberlagerung der Aorta oder der Pulmonalarterie schwierig zu interpretieren. Die Patienten sollten sich dabei möglichst nicht bewegen.

Bei allen Patienten wurde direkt nach echokardiographischer Bestätigung der zumeist pränatal gestellten Diagnose eine medikamentöse Therapie mit Prostaglandin E1 zur Sicherstellung der Perfusion über den Ductus arteriosus begonnen.

Kurz vor der Implantation wurde diese Medikation beendet (98), um eine Stenose im Ductus arteriosus zu provozieren und damit einen sicheren Halt der Stents im Ductus arteriosus zu gewährleisten. Die Prostaglandin Therapie wurde erst dann beendet, wenn einem kompletten Verschluss des Ductus sofort mit dessen interventioneller Rekanalisierung durch eine Stent-Implantation begegnet werden konnte, und der auf dem Ballon befestigte Stent bereits im Bereich des Ductus positioniert war.

Die Methoden der Implantation sind unterschiedlich in Abhängigkeit der zugrundeliegenden anatomischen Voraussetzungen. Bei der Gruppe der Patienten mit Pulmonalatresie oder kritischer Pulmonalstenose in Kombination mit intaktem Ventrikelseptum wurde durch interventionelle Hochfrequenz-Eröffnung und Ballondilatation vorerst eine antegrade Perfusion der Pulmonalarterie geschaffen. Bei diesen Patienten konnte danach vorübergehend die Prostaglandin-Medikation gestoppt werden. Aufgrund des hypoplastischen rechten Ventrikels reichte die antegrade Lungenperfusion jedoch nicht aus, so dass die Patienten innerhalb der nächsten 24 Stunden erneut prostaglandinpflichtig wurden. Am Tag nach der ersten Intervention wurde dann die Stent-Implantation in den Ductus arteriosus durchgeführt. Hierbei konnte dann der Ductus von der venösen Seite durch die „Pulmonalklappe“ sondiert und ein Führungsdraht (0,014 inch) in der Aorta descendens positioniert werden. Nach Punktion einer Arteria femoralis (4 French) wurde mit Hilfe einer Fangschlaufe (Amplatz „Goose Neck“ Snare Kit; Microvena Corporation; 1861 Buerkle Road; White Bear Lake; MN 55110-5246; USA) dieser Draht gefangen und aus der arteriellen Schleuse nach außen gezogen. Hierdurch wurde eine stabile Drahtverbindung von der Vena femoralis zu der Arteria femoralis via Ductus arteriosus etabliert (Bild Nr. 9).

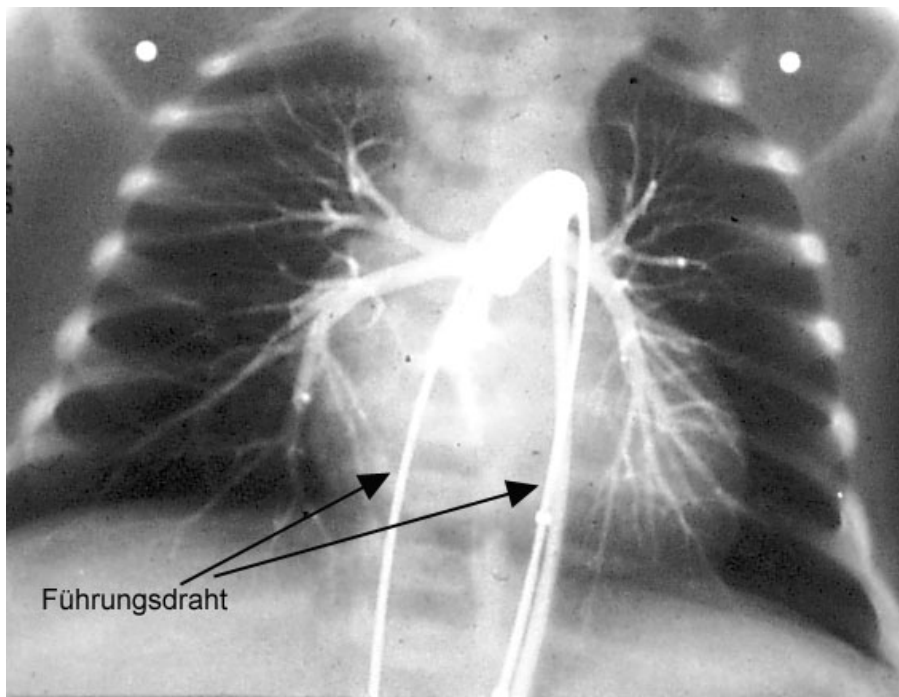


Abb. 9: Etablierung einer arterio-venösen Führungsdrahtverbindung durch den Ductus arteriosus nach interventioneller Eröffnung einer Pulmonalklappenatresie

Die Positionierung des Stents entweder von der arteriellen oder von der venösen Seite ist auf diese Weise vereinfacht und sicherer. Der Ballon mit dem Stent kann nicht nur vorgeschoben werden sondern im Fall von mechanischen Barrieren, zum Beispiel einer möglichen infundibulären Stenose auf dem venösen Weg, von dem jeweils anderen Ende des Führungsdrahtes in den verengten Ductus hinein gezogen werden.

Diese Technik der venös-arteriellen Verbindung durch einen Führungsdraht wurde auch bei den beiden Patienten mit unterbrochenem Aortenbogen und mit hypoplastischem Linksherzsyndrom zur Aufrechterhaltung ihrer systemarteriellen Zirkulation angewandt.

Bei den übrigen Patienten, wie zum Beispiel Patienten mit einer langstreckigen Pulmonalatresie bei denen ausschließlich die Aorta einen möglichen Zugang zum Ductus arteriosus bot, mußte die Implantation der Stents von der aortalen Seite erfolgen. Der benötigte Zugangsweg ist von der Anatomie des Ductus und der Lokalisation seines aortalen Ursprungs diktiert (165). Wenn der Ductus distal in „typischer“ Position der Aorta descendens entsprang, konnte die Stent-Implantation in aller Regel von der Arteria femoralis durchgeführt werden. Bei Ductus, die dem Aortenbogen entsprangen, war der für eine Stent-

Implantation benötigte Winkel von der Femoralarterie zu kurz. Bei diesen Patienten erfolgte eine Stent-Implantation von der linken oder rechten Arteria axillaris nach Arteriae sectio.

3.4.4. Methoden der Nachbeobachtung und Redilatation

Bei Patienten mit Pulmonalatresie oder kritischer Pulmonalstenose, intaktem Ventrikelseptum und hypoplastischem rechten Ventrikel sollte durch die interventionelle Erweiterung der Pulmonalklappe in Kombination mit der Stent Implantation in den Ductus arteriosus ein Wachstum der hypoplastischen rechten Ventrikel provoziert werden. Ein Spontanverschluß der Stents im Ductus durch Intima Proliferation war bei diesen Patienten kalkuliert. Bei ungenügender Größenzunahme des rechten Ventrikels war operativ die Anlage einer Glenn Anastomose und der Verschluß des Vorhofseptumdefektes als alternative Therapieform vorgesehen, um eine „eineinhalb Ventrikel Zirkulation“ zu etablieren.

Bei Patienten mit komplexen Herzfehlern, bei denen die Stent Implantation alternativ zu einer chirurgischen Shunt Operation durchgeführt wurde, sollten die Stents eine ausreichende pulmonale Perfusion bis zu einer korrigierenden, biventrikulären Operation oder einer palliativen Glenn Operation vor geplanter Fontan Operation gewährleisten. Intima Proliferationen innerhalb dieser Stents, die zu einer Abnahme der Durchblutung und infolgedessen der arteriellen Sauerstoffsättigung führten, wurde durch Redilatationen begegnet, um geplante Operationen zu einem möglichst günstigen Zeitpunkt hinauszuzögern, und die Patienten unter bestmöglichen Voraussetzungen dem operativen Eingriff zuzuführen.

Der wichtigste Parameter bei den Nachbeobachtungen war die arterielle Sauerstoffsättigung der Patienten. Bei einem Abfall der Sättigung um mehr als 5% wurde bei Patienten, bei denen noch kein weiterer operativer Schritt geplant war die Indikation für eine Re-Dilatation gestellt. Bei Patienten, bei denen ein weiterer operativer Schritt innerhalb der folgenden Wochen geplant war wurde bei einem vergleichbaren Abfall der arteriellen Sauerstoffsättigung keine Re-Dilatation durchgeführt.

3.5. Stents in Systemvenenstenosen

3.5.1. Patienten und Stents

Bei 12 Patienten mit postoperativen Stenosen in der Vena cava superior wurden insgesamt 13 Stents implantiert. Das Alter der Patienten lag zwischen 2,2 Jahren und 14,4 Jahren, im Mittel 6,4 Jahren; das Gewicht der Patienten bei der Intervention 10 kg bis 35,3 kg, im Mittel 18,5 kg. Es wurden ausschließlich Palmaz Stents implantiert: Palmaz P128: n = 9; Palmaz P188: n = 1 und Palmaz P308: n = 3.

Zwei der Kinder hatten Stenosen der oberen Hohlvene aufgrund von thrombotischen Einengungen durch ein intravenöses Herzschrittmacherkabel und einem zentralen ventrikulo-atrialem Shunt. Ein Kind hatte eine Obstruktion am cranialen Baffle-Anteil nach Mustard Operation bei d-Transposition der großen Gefäße.

Bei neun Kindern waren Einengungen der oberen Hohlvene chirurgisch durch ein Banding geschaffen worden. Diese Kinder hatten komplexe Herzfehler (Tabelle 9), bei denen eine Fontan-Zirkulation kombiniert chirurgisch und interventionell etabliert und auf diese Weise chirurgisch vorbereitet wurde (71, 91, 171). Bei der interventionellen „Fontan-Komplettierung“ wurden zusätzlich zu der Stent Implantation zur Erweiterung der chirurgisch geschaffenen Stenose zwischen dem rechten Vorhof und der rechten Pulmonalarterie insgesamt 26 Baffle Fenestrationsen mit 26 Schirmokkludern verschlossen.

Tabelle 9: Diagnosen der Patienten, bei denen eine Fontan Zirkulation interventionell etabliert wurde

Diagnosen	Anzahl der Patienten
Trikuspidalatresie	2
Trikuspidalatresie mit Pulmonalstenose	3
Trikuspidalatresie mit Pulmonalatresie	2
Trikuspidalatresie mit Transposition der großen Arterien	1
Transposition der großen Arterien, swiss cheese VSD, PS/subPS	1

Legende: PS: valvuläre Pulmonalstenose; subPS: rechtsventrikuläre Ausflußtraktobstruktion.

3.5.2. Indikationen zur Stent-Implantation

Es werden zwei unterschiedliche post-chirurgische Indikationen aufgeführt. Bei der einen handelt es sich im weitesten Sinn um post-chirurgische Komplikationen, bei denen nach Implantation von Fremdmaterialien (Schrittmacherkabel, zentrale Shuntableitungen oder Baffle-Material) langstreckige Stenosen aufgrund thrombotischer oder narbiger Verwachsungen entstanden. Drei Patienten hatten klinische Zeichen der oberen Einflußstauung, welche bei dem Patienten mit zentraler Shuntableitung besonders gravierend war.

Die zweite Indikation ist nicht als Erweiterung einer herkömmlichen Stenose zu verstehen. Diese Stenose wurde bewußt als „Banding“ chirurgisch geschaffen. Durch dieses chirurgische „Prä-Konditionieren“ wurde die Möglichkeit geschaffen, eine Fontan Zirkulation interventionell zu etablieren, indem die Fenestrationsinterventionen durch Implantationen von Schirm-Okkludern verschlossen und das „Banding“ interventionell durch Implantation eines Stents erweitert wurde. Die Indikation zur Stent Implantation bei diesen Patienten ist also gleichzusetzen mit der Indikation zur Fontan Zirkulation. Ausschlaggebend war der pulmonalarterielle Druck der im Mittel 20 mmHg nicht überschreiten sollte. Bei den 9 Patienten lag dieser Druckwert zwischen 7 und 13 mmHg, im Mittel 10 mmHg.

3.5.3. Methode der Stent-Implantation

Alle Implantationen wurden von der Vena femoralis ausgeführt. Es wurde wie bei den Implantationen in der Aorta und einem Großteil der Implantationen in Pulmonalstenosen auf den Gebrauch von „long sheaths“ verzichtet und lediglich kurze Schleusen verwandt. Bei den drei Patienten, bei denen Stenosen aufgrund thrombosierender Schrittmacherkabel, zentraler Katheter oder proliferierenden Narbengewebes entstanden waren, wurden Länge und Durchmesser durch „Ballon sizing“ ermittelt. Diese Interventionen wurden in Intubationsnarkose durchgeführt.

Bei den anderen Patienten, bei denen die Vena cava superior operativ subtotal verschlossen wurde, wurde nach angiographischer Lokalisation der Enge das Banding an seinen

Nahtstellen durch einen 6 mm Durchmesser Hochdruckballon (10 Atmosphären) gesprengt. In die dadurch entstandene kurzstreckige Stenose wurde dann ein möglichst kurzer Stent, der sich jedoch auf einen Durchmesser von 20 mm aufdilatieren läßt, implantiert. Die Stents wurden in der Mitte der Einengung eingesetzt, so dass ein nur kurzer Teil der Stents cranial in das Lumen der rechten Pulmonalarterie hinein ragte. Die Durchmesser der Ballons, mit denen die Stents implantiert wurden, waren in Abhängigkeit der Körpergröße der Patienten mit 8 mm, 10 mm und 12 mm weiter als der Durchmesser der Ballons, die zur Sprengung des Bandings benutzt wurden. Hierdurch konnte gewährleistet werden, dass die Stents an der Stelle der Implantation fixiert werden konnten und ein ungehinderter Abfluß des venösen Blutes aus der unteren Hohlvene in die Pulmonalarterie entstehen konnte.

Nach Implantation der Stents wurden Teile der chirurgisch geschaffenen Fenestrationen in dem Vorhof-Baffle durch Schirm Okkluder (17 mm Raskind PDA Okkluder) verschlossen und somit die Fontan Hämodynamik unter Beibehaltung einiger Rest-Baffle-Defekte etabliert. Für diese bei allen 9 Patienten auf gleiche Weise durchgeführten relativ komplexen Interventionen wurden bei 7/9 Patienten keine Intubationsnarkosen sondern lediglich Analgosedierungen benötigt. Dies ist für Patienten, bei denen eine Kreislaufumstellung hin zur Fontan Hämodynamik etabliert wird, von erheblicher Bedeutung (86).

3.5.4. Methoden der Nachbeobachtung und Reintervention

Sechs der 12/13 erfolgreich in der Vena cava positionierten Stents wurden entsprechend dem Größenwachstum der Patienten nach 12 bis 45 Monaten, im Mittel 26,7 Monaten und einer Gewichtszunahme von 1 bis 11 kg, im Mittel 4,9 kg nachdilatiert. Die Indikation zur Re-Dilatation wurde bei diesen Patienten nicht von Druckgradienten an den Stents abhängig gemacht, da diese in einem Niederdrucksystem keine Relevanz haben. Insbesondere wurden die Stents, die bei Patienten mit einer Fontan-Zirkulation implantiert wurden, relativ aggressiv erweitert um einen optimalen passiven venösen Blutfluß aus der unteren Hohlvene zur Pulmonalarterie während des Körperwachstums der Patienten zu gewährleisten.

3.6. Stents in Pulmonalvenenstenosen

3.6.1. Patienten und Stents

Bei 3 Patienten wurden im Alter von 5 Wochen bis 7 Monaten, im Mittel 5,5 Monaten, und einem Körpergewicht von 3,5 kg bis 5,9 kg, im Mittel 5,4 kg 9 Stents in stenosierte Pulmonalvenen implantiert. Es wurden 8 Palmaz Stents implantiert-, 2 x 7 mm Palmaz Koronarstents, ein P 104 Palmaz renal Stent, 5 x P128 Palmaz iliac Stents und ein 9 mm langer NIR Stent wurden eingesetzt. Bei einem Patienten wurden 7 Stents in vier Pulmonalvenen implantiert. Die beiden anderen Patienten erhielten jeweils einen Stent.

Zwei Patienten hatten eine totale Lungenvenenfehlmündung vom kardialen Typ, die vor der Stent-Implantation operativ korrigiert worden war. Der dritte Patient mit komplexem Vitium cordis bei Pulmonalatresie mit multiplen aorto-pulmonalen Kollateralgefäßen, einer hypoplastischen linksseitigen Pulmonalarterie, einem Ventrikelseptumdefekt und einer partiellen Lungenvenenfehlmündung der linken oberen Lungenvene in eine Vena verticalis wurde prä-operativ interventionell durch Stent-Implantation in die Einmündung der Vena verticalis zum linken Vorhof palliativ therapiert.

3.6.2. Indikationen zur Stent-Implantation

Bei dem Patient mit linksseitiger pulmonalarterieller Hypoplasie wurde palliativ ein Stent in den stenosierten Abstrom der linksseitigen partiell fehlmündenden Lungenvene implantiert. Hierdurch sollte der reduzierte arterielle Fluß in der hypoplastischen linksseitigen Pulmonalarterie verbessert werden und ein Spontanverschluß dieses venösen Gefäßes verhindert werden.

Bei den anderen beiden Patienten handelte es sich um Lungenvenenstenosen 7 und 11 Wochen nach operativer Korrektur einer totalen Lungenvenenfehlmündung vom kardialen Typ. Einer der beiden Patienten wies eine isolierte Stenose der linken oberen Pulmonalvene an ihrem Eintritt in den linken Vorhof auf. Die Stent Implantation wurde prophylaktisch durchgeführt, um einem möglichen kompletten Verschluß dieser Lungenvene entgegen zu

wirken. Der zweite Patient hatte Stenosen an allen vier pulmonalvenösen Ostien am Übergang zum linken Vorhof. Klinisch bestand bei diesem Patienten ein schweres Lungenödem, das nur unter forcierter mechanischer Beatmung zu beherrschen waren.

3.6.3. Methoden der Stent-Implantation

Bei dem Patienten mit linksseitiger partiell fehlmündender Lungenvene zur Vena verticalis wurde der Stent nach vorangegangenem „Ballon sizing“ von der Vena femoralis via Vena anonyma implantiert.

Die Interventionen bei den beiden Patienten mit totaler Lungenvenenfehlmündung waren aufgrund der Voroperationen komplexer. Bei dem Patienten mit singulärer linksseitiger Pulmonalvenenstenose war nach operativ verschlossenem Vorhofseptum eine transseptale Punktion notwendig, um die Läsion zu erreichen. Ein „Ballon sizing“ wurde nicht durchgeführt. Hier wurde die Länge und der Durchmesser der Enge nach Kalibrierung im Anschluß einer selektiven pulmonalarteriellen Wedge Angiographie in die linke obere Pulmonalarterie digital ermittelt. Der zweite der beiden Patienten, bei dem das Vorhofseptum ebenfalls während der korrigierenden Operation mit einem Patch verschlossen wurde, zeigte bei selektiven pulmonalarteriellen Wedge-Angiographien in alle vier Quadranten schwere Stenosen aller vier Lungenvenenostien. Dieser Patient wurde reoperiert und alle vier Pulmonalvenenstenosen intraoperativ unter Sicht durch die Implantation von 5 Stents erweitert. Hierbei wurde eine langstreckige Stenose der linken oberen Lungenvene durch zwei teleskopartig ineinander gesetzte Stents versorgt. Das Vorhofseptum wurde danach operativ erneut verschlossen. Es wurde jedoch eine Fenestration in den Patch eingebracht, um eine mögliche erneute Katheterintervention in der Zukunft zu erleichtern.

3.6.4. Methoden der Nachbeobachtung und Reintervention

Die ersten Redilatationen wurden frühzeitig durchgeführt. Hierdurch sollten einerseits früh entstehenden Intima Proliferationen entgegen gewirkt werden. Andererseits wurden die Folgen früh entstehender Intima Proliferationen wie einseitige oder beidseitige

pulmonalarterielle Stauungen direkt therapiert. Bei erfolgreicher Redilatation wurden weitere Reinterventionen in Abhängigkeit des Größenwachstums der Patienten durchgeführt oder bei klinischem Verdacht auf eine erneute Stenose aufgrund neu entstehender Intima Proliferation. Patienten, bei denen zuvor im Rahmen einer operativen Korrektur einer Lungenvenenfehlmündung ein Patchverschluß eines Vorhofseptumdefektes durchgeführt wurde, war eine interventionelle Perforation des operativ verschlossenen Vorhofes notwendig um einen Zugang zu dem restenosierten Stent zu ermöglichen. Für die Perforationen dieser vernarbten und fibrös verdickten Vorhofsepten waren speziell geschliffene transseptale Nadeln notwendig.

Für die Redilatation der aufgrund von Intima Proliferationen restenosierten Stents zeigten sich reguläre Dilatationsballons ineffektiv. Hier zeigte nur der Einsatz von Hochdruckballons mit einem Inflationsdruck von mehr als 15 Atmosphären den gewünschten Dilatationseffekt.

4. Ergebnisse

4.1. Gesamtergebnisse

Es wurden 149 Stents in 115 Gefäßstenosen respektive Ductus arteriosi, bei 103 Patienten, 53 Mädchen und 50 Knaben mit angeborenen Herzfehlern und Gefäßstenosen implantiert. Das Alter der Patienten bei der Implantation lag zwischen einem Tag und 34 Jahren (ein erwachsener Patient), im Mittel 4 Jahre (Median 1,1 Jahr), das Gewicht der Patienten betrug zu diesem Zeitpunkt 1,75 Kg-75 Kg, im Mittel 14,4 Kg (Median 7,2 kg).

Von den 149 Stents wurden 146 erfolgreich implantiert. Die Durchleuchtungszeit für die Stent Implantationen betrug 3 Minuten - 99 Minuten, im Mittel 23,6 Minuten (Median 17,6 Minuten). Besonders hohe Durchleuchtungszeiten wurden bei Patienten benötigt, bei denen neben der Stent Implantation noch zusätzliche Interventionen durchgeführt wurden.

Die zugrunde liegenden Stenosen waren in ihren strukturellen Merkmalen unterschiedlich. Stents wurden in Gefäßeinengungen implantiert, die aufgrund der elastischen Rückstellkräfte der Gefäßwand, Kompression von außen, chirurgisch angelegten Gefäß-„Banding“, Gefäß

„Kinking“, kontrahierendem Ductusgewebe und hypoplastisch angelegten Gefäßen einer Ballondilatation nicht zugänglich waren (Tab.10).

Tabelle 10: Zugrundeliegende strukturelle Gefäßveränderungen an verschiedenen Lokalisationen, die für das Versagen herkömmlicher Ballondilatationen verantwortlich sind:

	PPS	CoA	PDA	SVS	PVS	gesamt
Elastisches „Recoil“	41	18		4	9	72
Kontrahierendes Ductusgewebe	4	5	42			51
Chirurgisches Banding	9					9
„Kinking“	7					7
Kompression von außen	5					5
Gefäßhypoplasie	2	3				5

Legende: CoA: Aortenisthmusstenose; PDA: Ductus arteriosus; PPS: periphere Pulmonalstenosen; PVS: pulmonalvenöse Stenose; SVS systemvenöse Stenose

Von den 149 Stents wurden 57 Stents (38,3%) palliativ implantiert. 89 Gefäßstützen wurden kurativ, das heißt für einen geplant dauerhaften Verbleib eingesetzt. Diese Stents können auf ausreichende Durchmesser überdilatiert werden (Bild Nr. 10).

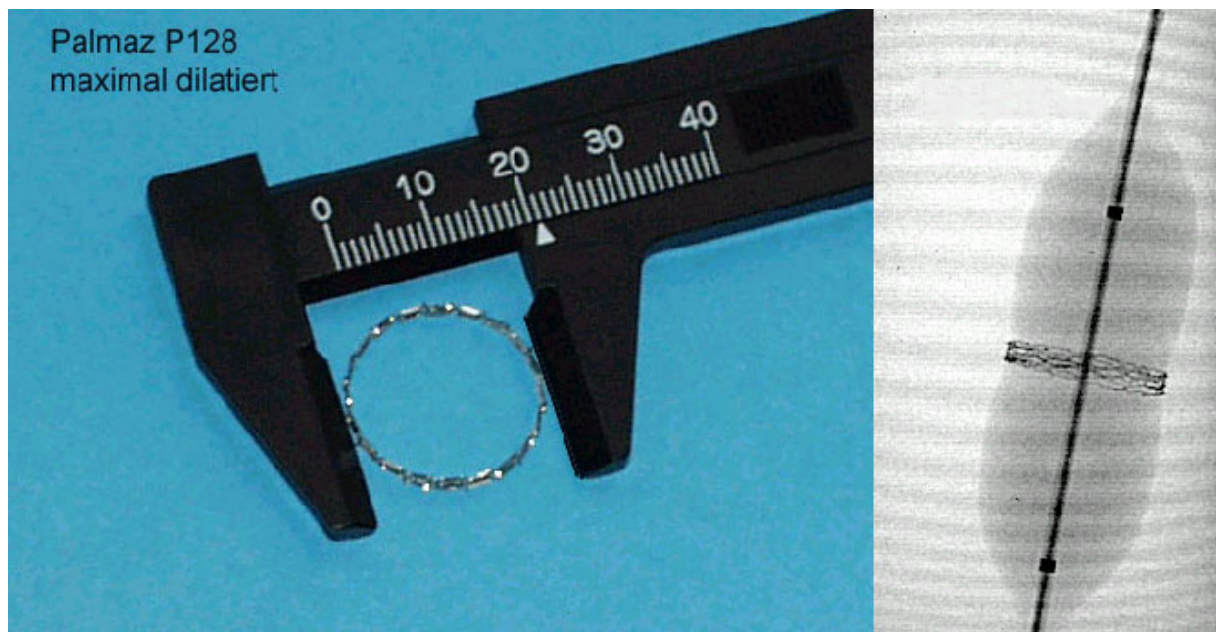


Abb. 10: Palmaz P128 Stent nach maximaler Dilatation mit einem 23 mm Durchmesser „Christal“ Dilatationsballon

Die potentielle Überdehnbarkeit ist in Abhängigkeit des individuellen Körperwachstums der Patienten und der Lokalisation des „gestenteten“ Gefäßes bei den folgenden Stenttypen möglicherweise nicht ausreichend. Es handelt sich um P104 Palmaz Stents mit einem maximalen Durchmesser von 12 mm, (Bild Nr. 11); Corinthian Stent mit einem maximalen Durchmesser von 13 mm, (Bild Nr. 12) und einem Palmaz Koronarstent, der bis zu einem Durchmesser von 6 mm (BILD Nr. 13:) aufgedehnt werden kann. Diese Stents wurden bei Säuglingen und Kleinkindern mit peripheren Pulmonalstenosen, Isthmusstenosen und einer Pulmonalvenenstenose implantiert. Bei diesen Patienten war aus technischen und anatomischen Gründen eine Implantation größerer Stents nicht durchführbar. Sollten nach Redilatationen bis zum maximalen Stent Durchmesser hämodynamisch relevante Restenosen verbleiben, die eine chirurgische Explantation notwendig erscheinen lassen, muß hier von mittel – bis langfristiger Palliation gesprochen werden. Dies ist bei den „gestenteten“ Aortenisthmusstenosen und dem Koronarstent, der in eine Pulmonalvenenstenose implantiert wurde, zu erwarten.

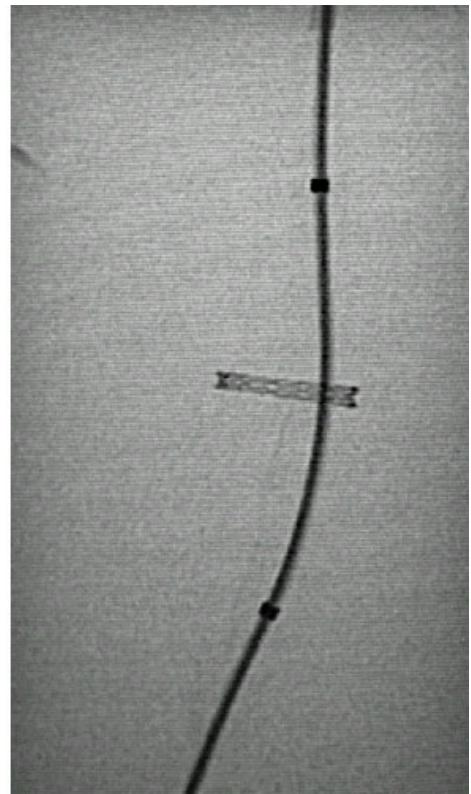
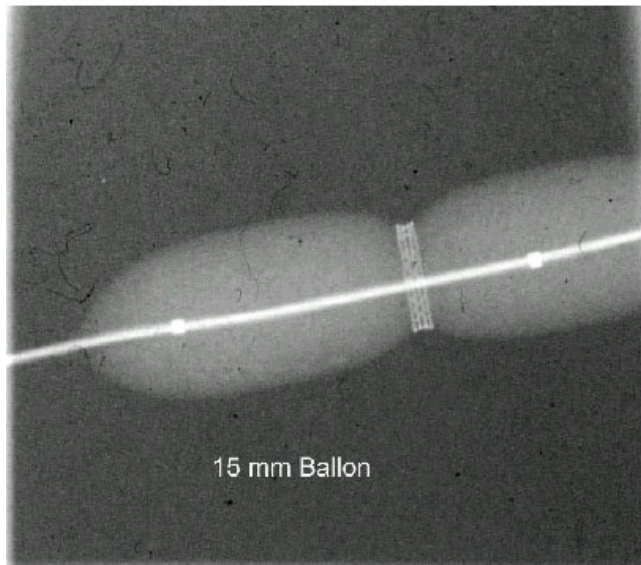


Abb. 11 (links): Maximal, auf einen Durchmesser von 11 mm dilatierter Palmaz P 104 Stent

Abb. 12 (rechts): Maximal, auf einen Durchmesser von 13 mm dilatierter Corinthian Stent

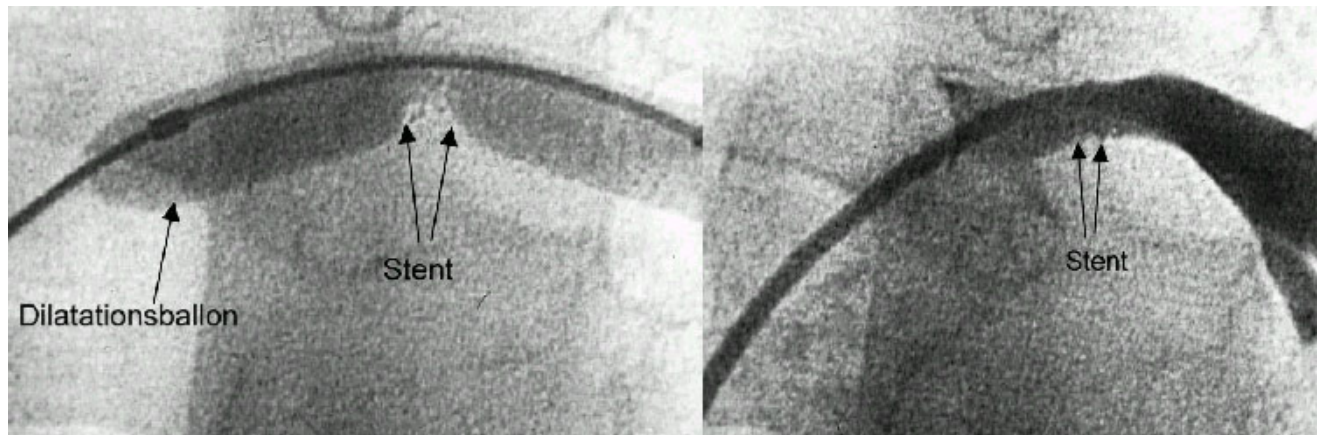


Abb. 13: Maximale Redilatation eines Palmaz 7 mm Koronarstent 4 Jahre nach der Implantation in eine Lungenvenenstenose

4.1.1. Komplikationen

Von 149 Stents embolisierten 3 Stents während der Intervention. Zwei dieser Stents wurden in einer Notfallsituation während Reanimationsmaßnahmen in einen Ductus arteriosus eingesetzt. Der andere Stent dislozierte während der Implantation in eine rechtsseitige Pulmonalstenose aufgrund einer Ruptur des Ballons, auf dem der Stent montiert war, und verblieb im Apex des rechten Ventrikels.

Zu späten Dislokationen kam es bei 2/146 Stents 24 Stunden und 4 Monate nach Implantationen in einer Stenose der oberen Hohlvene und einer Aortenisthmusstenose. Der Patient mit der Isthmusstenose wurde aufgrund dieser Komplikationen operiert und der Stent dabei entfernt. Die zweite Stent embolisierte in die rechte Pulmonalarterie. Er wurde mit Hilfe eines Dilatationsballons in diesem Gefäß fixiert und dort belassen. Die embolisierten Stents, die im Körper belassen wurden, verursachten bei den Patienten keinerlei hämodynamische Beeinträchtigungen.

Drei Patienten zeigten innerhalb einer Woche nach Stent-Implantation in den Ductus arteriosus Restenosen kurzer, nicht „gestenteter“ Ductus Abschnitte aufgrund kontrahierenden Ductus-Gewebes. Zwei Restenosen wurden durch erneute Stent-Implantation erweitert, bei einem Patienten wurde eine aorto-pulmonale Shunt-Operation durchgeführt, da eine Reintervention zu risikoreich erschien.

Eine Oberlappenarterie der Arteria pulmonalis distal eines aufgrund von Intima-Proliferation restenosierten Stents zeigte sich nach 2 Jahren komplett verschlossen. Dieses Gefäß wurde

interventionell rekanalisiert und durch die Implantation eines weiteren Stents versorgt (siehe Abb. 15 und 16).

Ein erwachsener Patient mit verkalktem stenosierten Homograft in Pulmonalisposition wurde sukzessiv durch Implantation dreier Stents behandelt. Bei der Implantation des dritten Stents 14 Monate nach Implantation des ersten zeigte sich, dass der erste in seiner Längsrichtung gebrochen war, ohne klinische Konsequenzen zu verursachen.

Bei einem dreijährigen Patienten mit d-Transposition der großen Arterien, der im Rahmen einer arteriellen Switch-Operation mit einem Homograft in Pulmonalisposition versorgt worden war, wurde eine hochgradige Stenose innerhalb dieses Homografts mit einem Stent erweitert. Drei Monate später zeigte sich bei einer erneuten elektiven Katheteruntersuchung ein Aneurysma am Oberrand des Stents. Es wurde auf eine Redilatation des Stents verzichtet und ein operativer Homograft-Wechsel durchgeführt (Abb. 14).

Arterielle Gefäßverschlüsse wurden bei 6 Patienten an der Punktionsstelle beobachtet, bei drei Patienten nach Stent Implantation in den Ductus arteriosus, bei den übrigen drei Patienten nach Stent Implantation in eine Aortenisthmusstenose. Eine Lyse-Therapie mit rTPA blieb bei diesen Patienten erfolglos.

Venöse Gefäßverschlüsse wurden nicht registriert, sind jedoch nicht ausgeschlossen, da sie in aller Regel klinisch unbemerkt bleiben.

4.1.2. Verlauf

Von 103 Patienten verstarben 13 Patienten, bei denen 25/146 Stents erfolgreich implantiert wurden, 4 Tage bis 11 Monate, im Mittel 3,5 Monate nach Intervention. Bei 9 dieser 13 Patienten war zuvor eine Stent-Implantation in den Ductus arteriosus erfolgt. Bei einem Patienten waren zwei Stents in periphere Pulmonalstenosen eingesetzt worden. Ein Patient erhielt zwei Stents in den pulmonalarteriellen Hauptstamm nach interventioneller Eröffnung einer Pulmonalatresie, und bei einem Patienten mit komplexem Herzfehler war eine palliative Stent Implantation in eine Isthmusstenose durchgeführt worden. Ein Patienten erhielt 7 Stents in 4 Pulmonalvenenstenosen nach operativer Korrektur einer totalen Lungenvenenfehlöffnung.

Ein unmittelbarer Zusammenhang zu den interventionellen Eingriffen bestand nicht. Ein mittelbarer Zusammenhang muß jedoch bei zwei der dreizehn Kinder gesehen werden. Ein

Kind verstarb nach operativer Anlage eines aorto-pulmonalen Shunts. Diese Operation war notwendig geworden, weil eine zuvor durchgeführte Stent Implantation in den Ductus arteriosus ineffektiv war. Der zweite Patient verstarb nach Stent Implantation in vier Pulmonalvenenstenosen aufgrund rezidivierender Restenosen durch Intima Proliferationen.

Die übrigen 11 Patienten mit komplexen Herzfehlern verstarben im weiteren Verlauf, 8 von ihnen nach operativen Maßnahmen, drei bevor eine Operation durchgeführt werden konnte. Eines von diesen drei Kindern verstarb im Rahmen einer Sepsis im Neugeborenenalter, ein Säugling mit einem hypoplastischem Linksherzsyndrom verstarb unmittelbar nach einer Ballonatrioseptostomie, die 6 Wochen nach Stent-Implantation durchgeführt wurde. Der dritte Patient verstarb plötzlich im Alter von 6 ½ Monaten, 6 Monate nach der Intervention während eines Aufenthaltes in der Türkei.

Von den verbleibenden 121 erfolgreich bei 90 Patienten implantierten Stents wurden 15 operativ entfernt. Dreizehn von diesen Stents wurden elektiv entfernt.

Fünf Stents wurden nach Implantation in Aortenisthmusstenosen explantiert. Vier der sieben palliativ in eine Isthmusstenose implantierten Stents wurden elektiv bei einer korrigierenden Operation entfernt, ein im Isthmus dislozierter Stent mußte 4 Monate nach der Implantation chirurgisch entfernt werden. Zehn Stents in Pulmonalisposition wurden bei 9 Patienten 3 Monate bis 6,9 Jahre, im Mittel 1,4 Jahre nach Implantation operativ entfernt und die betreffenden Pulmonalgefäße dabei plastisch erweitert.

Von den übrigen 106 Stents wurden 97 nach einem Monat bis 7,5 Jahren, im Mittel 2,14 Jahren erneut invasiv untersucht. Es wurden 60/97 Stents insgesamt 79 mal redilatiert. 15 Stents wurden ein zweites Mal redilatiert, 4 Stents wurden dreimal redilatiert. Diese Redilatationen wurden 1 Monat bis 6 Jahre, im Mittel 1,15 Jahre nach vorhergegangenen interventionellen Eingriff durchgeführt.

Bei den folgenden, in die einzelnen Gruppen getrennten Ergebnissen werden statistische Analysen nur in der Gruppe der Pulmonalarterienstenosen und der Aortenisthmusstenosen angewandt. Aufgrund der geringen Fallzahl in der Gruppe der Systemvenenstenosen und Pulmonalvenenstenosen und aufgrund der sehr heterogenen Gruppe der Patienten, bei denen ein Stent in den Ductus arteriosus implantiert wurde, konnten statistisch keine relevanten Aussagen gemacht werden oder erschienen nicht sinnvoll.

4.2. Ergebnisse der Stent-Implantationen in Pulmonalarterienstenosen

Es wurden 59 Stents in 47 Stenosen bei 38 Patienten, 20 weibliche und 18 männliche, implantiert. 13/59 Stents wurden geplant palliativ implantiert. Die Durchleuchtungszeit während der Stent Implantationen betrug 6 – 99 Minuten, im Mittel 25,3 Minuten.

Statistische Analysen: Alle Daten werden als Mittelwerte mit der jeweiligen Standardabweichung (+/- SD) angegeben. Zum Vergleich der minimalen Gefäßdurchmesser und der systolischen Druckgradienten vor und nach den Stent-Implantationen wird der gepaarte T Test angewandt. Die Ergebnisse zeigen bei einem p-Wert von $< 0,001$ ein hohes Signifikanzniveau.

Bei 6 Patienten wurden 11 Stents palliativ in den Pulmonalarterienstamm und Conduits im rechtsventrikulären Ausflußtrakt eingesetzt. Sieben dieser Stents bei vier Patienten mit „nativen“ Stenosen wurden alternativ zu einer palliativen aorto-pulmonalen Shunt-Operation implantiert. Drei der Patienten hatten eine Pulmonalatresie, die zuvor interventionell durch Hochfrequenzperforation eröffnet worden war; der vierte hatte eine kritische Pulmonalstenose mit hypoplastischem Lungengefäßsystem. Zwei Patienten hatten Conduit-Stenosen, in die insgesamt 4 Stents implantiert wurden. Bei einem der beiden Patienten, dem einzigen Erwachsenen, waren drei ineinander gesetzte Stents notwendig, um ausgeprägte Verkalkungen im Bereich des Conduits und Kompression von außen zu überwinden.

Zwei weitere Stents wurden palliativ in eine hypoplastische linke und rechte Pulmonalarterie bei einem 3,8 kg schweren Säugling nach operativer Korrektur eines Truncus arteriosus communis implantiert. Das Kind hatte postoperativ deutliche Zeichen der rechtsventrikulären Dekompensation, die durch die Implantation zweier 11 mm langer Corinthian Stents therapiert werden konnte. Da diese Stents nicht über einen Durchmesser von 13 mm hinaus redilatierbar sind, ist dieser Eingriff als Palliation zu werten.

Insgesamt 22 linksseitige Pulmonalarterien-Abgangsstenosen wurden durch den Einsatz von 27 Stents therapiert. Bei vier der 22 Einengungen handelte es sich um native Stenosen. Diese wurden durch 5/27 Stents erweitert.

In 19 rechtsseitige Pulmonalarterienstenosen wurden 21 Stents implantiert, 6/19 in native Stenosen. Von den 19 Stenosen waren 3 im peripheren Gefäßsystem und 16 zentral im Bereich des Abganges gelegen.

Eine rechtsseitige Oberlappenarterie, deren Abgang unmittelbar eines 2 Jahre zuvor implantierten Stents lag, war komplett verschlossen und mußte rekanalisiert werden, bevor auch dieses Gefäß mit einem Stent erweitert und gestützt wurde.

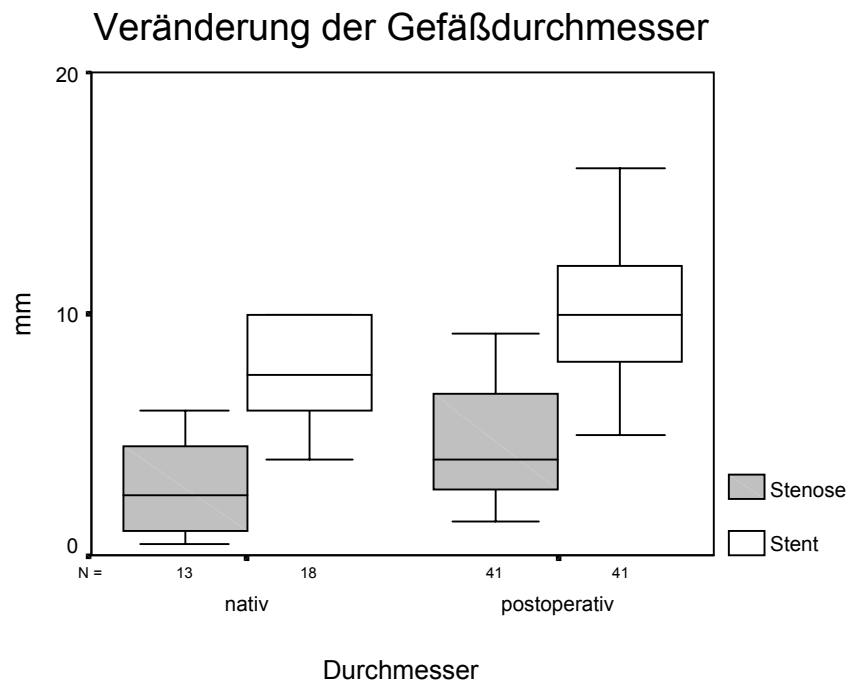
Die Quotienten zwischen dem Durchmesser der gestenteten Gefäße und den engsten Durchmessern der Stenosen vor den Stent-Implantationen sind in Tabelle 11 dargestellt.

Tabelle 11: Der Dilatationseffekt, dargestellt als Quotient aus den Durchmessern der implantierten Stents und den Durchmessern der Stenosen im pulmonalarteriellen Gefäßsystem

	Minimaler Wert	Maximaler Wert	Mittelwert	+/-SD
Linksseitige Pulmonalstenose	1,3	7	3,6	1,56
Rechtsseitige Pulmonalstenose	1,5	8	3,03	1,86
Pulmonalarterien Stammstenose	1,25	12	3,3	4,26
Gesamtzahl der Stenosen	1,3	12	3,15	2,06

Bei den Patienten, bei denen eine Pulmonalatresie bestand, die zuvor interventionell eröffnet wurde, wurden diese Quotienten nicht erhoben.

Der Faktor der mittleren Größenzunahme der Gefäße lag bei allen Stenosen zwischen 3 und 3,6. Die Größenzunahmen der Gefäße nach Stent-Implantation im Vergleich zu den ursprünglichen Stenosen sind sowohl für die postoperativen (Gruppe 1) als auch nativen Stenosen (Gruppe 2) hoch signifikant ($p < 0,001$). Grafik 1 stellt die Ergebnisse dieser beiden Gruppen dar.



Grafik 1:

Die Zunahme der Gefäßdurchmesser nach Stent Implantation ist bei beiden Gruppen vergleichbar. Dargestellt ist jeweils der Median und die Verteilung der übrigen Gefäßdurchmesser anhand von Boxplots. Die unterschiedlichen Stentdurchmesser in den Gruppen erklärt sich durch das Alter der Patienten. Bei den Patienten mit nativer Stenose lag das mittlere Alter bei 1,88 Jahren, bei den Patienten mit postoperativen Stenosen bei 8,1 Jahren,

Die Quotienten zwischen dem Durchmesser der Stents und dem Durchmesser der behandelten Gefäße in unmittelbarer Nachbarschaft der Stenosen sind in Tabelle 12 aufgeführt.

Tabelle 12: Quotienten zwischen den Durchmessern der Stents und den Durchmessern der angrenzenden, nicht stenosierten Pulmonalarterien:

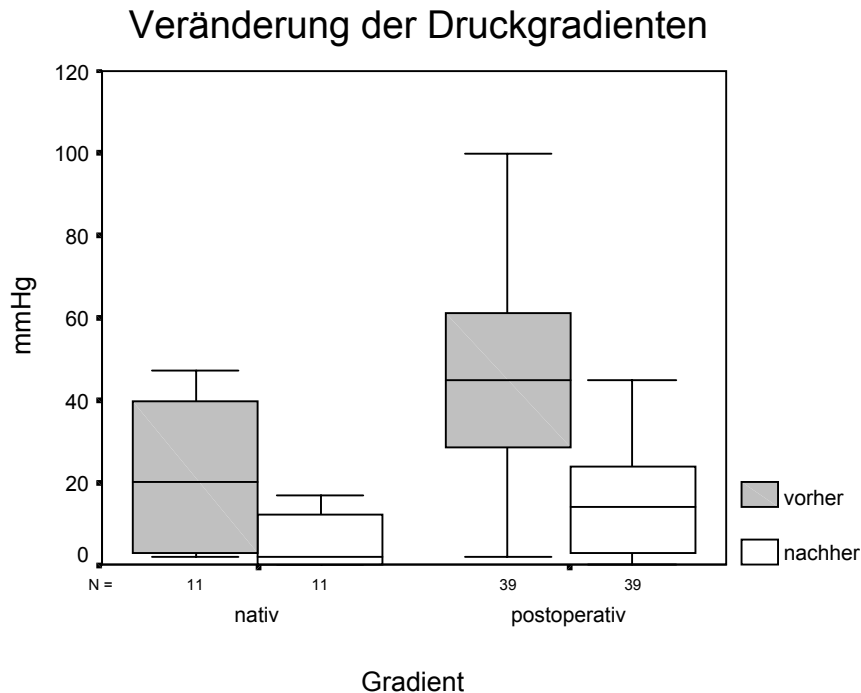
	Minimaler Wert	Maximaler Wert	Mittelwert	+/-SD
Linksseitige Pulmonalstenose	0,8	2,4	1,1	0,28
Rechtsseitige Pulmonalstenose	1	3	1,2	0,52
Pulmonalarterien Stammstenose	0,8	1	0,93	0,08
Gesamtzahl	0,8	3	1,1	0,38

Die mittleren Durchmesser der Stents nach der Implantation entsprachen annähernd den mittleren Durchmessern in der benachbarten Gefäßregion dieser Gefäße.

Die Druckgradienten wurden vor und nach der Implantation von 50/59 Stents ermittelt. Bei den Patienten, bei denen eine Pulmonalatresie oder ein kompletter Gefäßverschluß vorlagen (9/59 Stent Implantationen), konnten Druckgradienten nicht erhoben werden. Vor dem Einsatz der Stents wurde der Gradient über den Stenosen zwischen 2 und 100 mmHg, im Mittel 38 mmHg (Median 38 mmHg) gemessen. Nach Stent Implantation wurden diese Gradienten um 2 bis 75 mmHg, im Mittel 21,6 mmHg (Median 19,5 mmHg) reduziert.

Die Druckgradienten der linksseitigen Stenosen betrug zwischen 2 mmHg und 100 mmHg, im Mittel 34,7 mmHg und wurden um 2 mmHg bis 75 mmHg, im Mittel um 18,7 mmHg durch die Stent Implantation reduziert. Rechtsseitig lagen die gemessenen Gradienten zwischen 2 mmHg und 75 mmHg, im Mittel 35,4 mmHg. Diese wurden um 2 mmHg bis 54 mmHg, im Mittel 23,6 mmHg reduziert. Im Pulmonalarterienstamm und innerhalb von rechtsventrikulären Conduits, betrugen die Gradienten bei Patienten ohne Pulmonalatresie zwischen 50 mmHg bis 100 mmHg, im Mittel 71,3 mmHg und wurden auf 15 mmHg bis 44 mmHg, im Mittel 31,5 mmHg reduziert.

Die Reduktion der Druckgradienten veranschaulicht Grafik 2.



Grafik 2:

Auch die Reduktion der Druckgradienten, in der Grafik als Boxplots dargestellt, war sowohl nach den postoperativen Stent Implantationen, als auch bei den nativ gestenteten Pulmonalarterienstenosen hoch signifikant ($p < 0,001$).

4.2.1. Akute Komplikationen

Eine akute Komplikation hatte keine klinischen Konsequenzen. Ein Stent öffnete sich während der Implantation in eine rechtsseitige Pulmonalarterienstenose nicht in seinem mittleren Segment. Dies führte zu einer Ruptur des Ballons, hervorgerufen durch die scharfen Kanten des Mittelteiles des Stents. Beim Entfernen des Ballons wurde der Stent in den rechten Ventrikel zurückgezogen, von wo es nicht möglich war, ihn weiter über die Trikuspidalklappe in den rechten Vorhof und die untere Hohlvene zu manövrieren. Er wurde schließlich im Apex des rechten Ventrikels positioniert und dort belassen, ohne dass es zu Rhythmusstörungen oder anderen, hämodynamisch wirksamen Störungen der Ventrikelfunktion kam. Sechs Jahre nach dieser Komplikation ist der Stent in unveränderter Position. Ein weiterer interventioneller oder chirurgischer Versuch diesen zu entfernen wurde nicht unternommen.

4.2.2. Späte Komplikationen

Späte Komplikationen führten zu einem chirurgischen und einem interventionellen Eingriff. Bei einem dreijährigen Patienten mit d-Transposition der großen Arterien, der eine Homograftobstruktion nach arterieller Switch Operation mit Conduit Implantation zwischen dem rechten Ventrikel und der Pulmonalarterie entwickelte hatte, zeigte sich nach Stent Implantation in den Homograft ein Aneurysma. Dieses wurde nach drei Monaten bei einer geplanten Redilatation angiographisch als umschriebenes Paravasat ventral des oberen Stent Anteils dargestellt. Anstelle der geplanten Redilatation wurde der Homograft operativ ersetzt (Bild Nr. 14).



Abb. 14: Aneurysma an der ventralen Stentseite drei Monate nach Implantation in ein verengtes Homograft zwischen dem rechten Ventrikel und der Pulmonalarterie

Ein kompletter Verschluß der rechten Oberlappenarterie zeigte sich bei einem jugendlichen Patienten zwei Jahre nach Implantation eines Stents proximal des Abganges der Oberlappenarterie in eine proximale rechtsseitige Pulmonalarterienstenose. Die Stenose war nach operativer Anlage einer rechtsseitigen Waterston Anastomose entstanden. Der Stent zeigte eine ausgeprägte Intima Proliferation. Ein Rest-Shunt über die Waterson-Anastomose, der einen „jetartigen“, auf den Stent gerichteten Fluß zur Folge hatte, wurde gleichzeitig dargestellt (Bild Nr. 15).

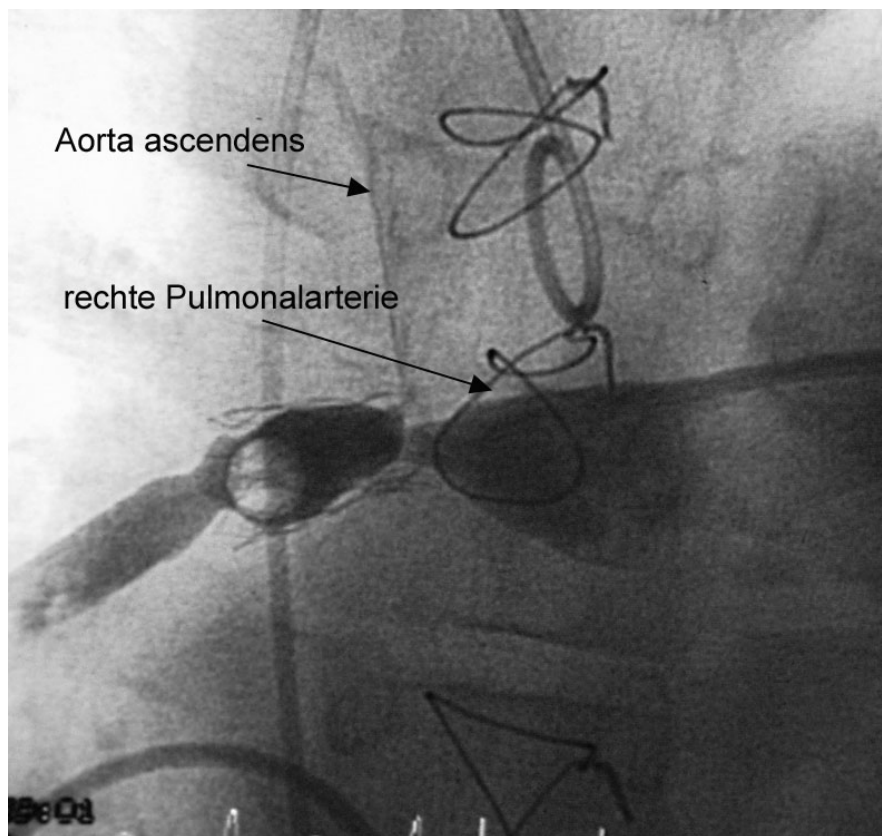


Abb. 15: Intima-Proliferation nach Stent-Implantation in eine rechtsseitige Pulmonalarterienstenose. Über einen Restshunt nach operativem Verschluß einer Waterston Anastomose färbt sich die Aorta ascendens an.

Der durch die Intima-Proliferation deutlich in seinem Lumen eingeengte Stent wurde redilatiert und durch die Implantation eines zweiten Stents versorgt. Danach wurde mit Hilfe des harten Endes eines Führungsdrahtes die verschlossene Oberlappenarterie sondiert und durch Ballondilatationen und Implantation eines Koronarstents rekanalisiert (Bild Nr. 16).

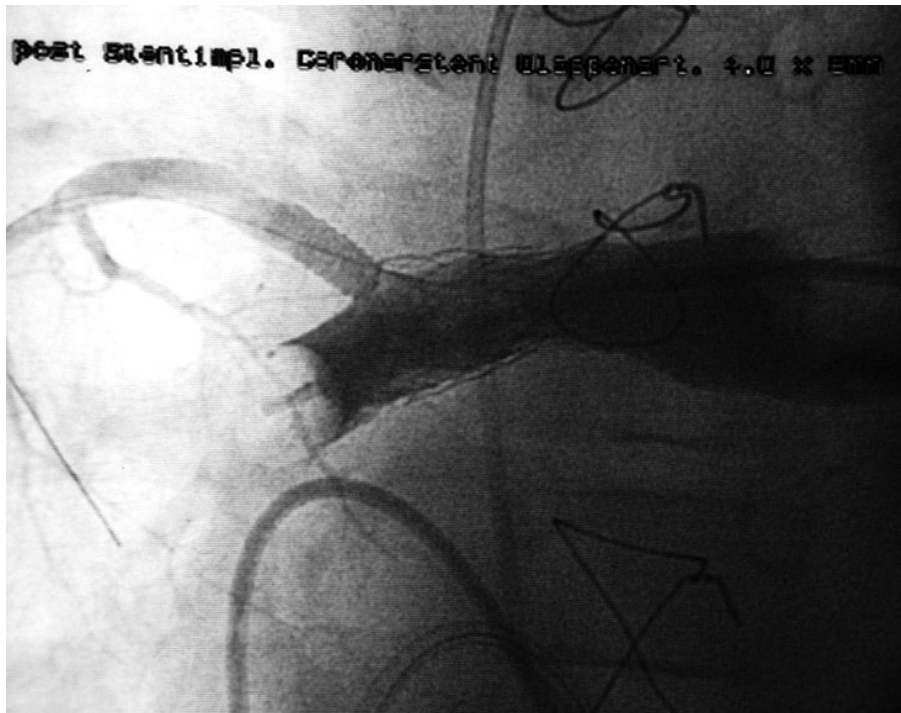


Abb. 16: Ergebnis nach Redilatation und erneuter Stent Implantation sowie Rekanalisierung der rechten Oberlappenarterie.

Bei dem erwachsenen Patienten, bei dem drei Stents ineinander implantiert wurden um einen verkalkten Homograft, der durch Kompression von außen eingeengt war, zu erweitern (Bild Nr. 4), zeigte sich nach dem Einsetzen des dritten Stents, dass der äußere erste Stent in seiner Längsrichtung gebrochen war. Dies war in der Durchleuchtung erkennbar, führte jedoch zu keinen klinischen Konsequenzen.

Eine Patientin verstarb an einer Sepsis 4 Wochen nach operativer Glenn Anastomose und 2 Wochen nach Implantation zweier Stents in eine linksseitige Pulmonalarterienstenose.

Venöse Gefäßverschlüsse nach den Interventionen traten nicht auf oder wurden nicht erkannt.

4.2.3. Verlauf

Während einer Nachbeobachtung von einem Monat bis 6,9 Jahren, im Mittel 2,14 Jahren verstarben 2 Patienten, bei denen 4 Stents implantiert wurden, unabhängig von der Stent Implantation. Eine 14,5 Jahre alte Patientin verstarb 4 Wochen nach Glenn Operation an einer Sepsis. Ein Säugling mit komplexem Herzfehler starb 6 Monate nach interventioneller Eröffnung einer Pulmonalatresie und Stent Implantation in den pulmonalarterien Stamm plötzlich zu Hause. Eine Obduktion wurde von den Eltern abgelehnt. Ein Stent embolisierte während der Implantation aufgrund einer Ballon Ruptur.

Von den übrigen 54 Stents erfolgreich implantierten Stents wurden 10 Stents chirurgisch explantiert. 8/10 Stents wurden bei Kindern mit Fallotscher Tetralogie mit oder ohne Pulmonalatresie im Rahmen eines Homograft Wechsels oder einer rechtsventrikulären Ausflußtrakt Erweiterung explantiert. Die Stents wurden aus dem Hauptstamm der Arteria pulmonalis (n=3), der linken Pulmonalarterie (n=4) und der rechten Pulmonalarterie (n=1) entfernt. Die chirurgischen Explantationen waren nach Aussagen der Kinderherzchirurgen unproblematisch. Ein Stent in einem Homograft im rechtsventrikulären Ausflußtrakt wurde während eines Homograft Wechsels bei einem Patienten mit d-Transposition der Großen Gefäße nach arterieller Switch Operation chirurgisch entfernt, ein anderer, der in eine rechtsseitige Pulmonalstenose nach Glenn-Operation eingesetzt wurde, wurde während einer Herztransplantation explantiert.

Nachuntersuchungen im Katheterlabor wurden an 44 Stents bei 20 Patienten durchgeführt. 31 Stents erfuhren insgesamt 44 Redilatationen. Hiervon wurden 9 Stents zweimal und 4 Stents dreimal durch Ballon Dilatationen erweitert. Die mittlere Zeitspanne zwischen Implantation und Redilatation betrug 15 Monate (Range: 1-72 Monate). Die mittlere Gewichtszunahme aufgrund des Wachstums der Kinder lag während dieses Zeitraumes bei 3 Kilogramm (Range: 0-13,8 Kg).

Die Details der Redilatationen sind in Tabelle 13 dargestellt.

Tabelle 13: Redilatationen bei Stents in der Arteria pulmonalis: Zeitintervall, Gewichtszunahme und Ratio der Durchmesser von Stent/Ballon.

	Anzahl der Stents	Zeitintervalle in Monaten	Gewichtszunahme in Kilogramm	Ratio: Stent/Ballon
1. Re- dilation	31	1 - 72 ; Mittel 15,7	0 - 13.8; Mittel 3.5	1 - 1.8; Mittel 1.3
2. Re- dilation	9	3 - 30 ; Mittel 11,3	0 - 5; Mittel 2.5	0.9 - 1.5; Mittel 1.1
3. Re- dilation	4	3 - 14,4; Mittel 15,6	3 - 3.5; Mittel 3.3	0.9 - 1.3; Mittel 1.1

4.2.4. Gründe für die Redilatationen

Es zeigten sich drei verschiedene Ursachen für Restenosen, die eine Redilatation erforderlich machten:

1. Anpassung an das Größenwachstum der Patienten
2. In-Stent Stenosen aufgrund von Intima Proliferation
3. Kompression von außen

Die Mehrzahl der Redilatationen, 23/44 (52,3%), wurden dem Größenwachstum der Patienten entsprechend durchgeführt. Sechsmal wurden Stents in der rechten Pulmonalarterie, 14 mal in der linken Pulmonalarterie und dreimal Stents im Hauptstamm der Arteria pulmonalis nach - beziehungsweise überdilatiert.

Intima Proliferationen führten bei 8/44 (18,2%) Stents zu In-Stent Stenosen, die eine erneute Dilatation notwendig machten. Einer dieser Stents wurde zweimal, ein weiterer dreimal redilatiert. 7/8 Stents waren im Abgang der linken Pulmonalarterie positioniert, ein Stent in der rechten Pulmonalarterie.

Dreizehn der 44 Redilatationen (29,5%) waren notwendig weil Kompression durch rigide Strukturen von außen die gestenteten Gefäße komprimierten. Zwei Stents, die nach interventioneller Eröffnung einer Pulmonalatresie in den Hauptstamm der Arteria pulmonalis

implantiert wurden, wurden jeweils zweimal redilatiert, ein Kind mit Fallotscher Tetralogie, kritischer Pulmonalstenose und hypoplastischem Pulmonalisstamm benötigte sukzessive zwei Stents, die insgesamt dreimal redilatiert wurden, um den Pulmonalisstamm suffizient zu erweitern. Bei einem jungen Erwachsenen mit verkalktem stenosierte Conduit zwischen dem rechten Ventrikel und der Pulmonalarterie waren drei Stents, die nacheinander in gleicher Position implantiert wurden und insgesamt 6 mal redilatiert wurden, notwendig, um einen ausreichenden Durchmesser des Conduits zu erreichen.

Die mittlere Zeitspanne zwischen Implantation und den Reinterventionen lag bei 20,5 Monaten bei Patienten, bei denen aufgrund ihres Größenwachstums der Durchmesser der Stents vergrößert werden mußten. Bei den Patienten, bei denen sich Intima Proliferation in den Stents zeigte, war die Zeitspanne 15,4 Monate; Kompressionen außerhalb der Stents führten im Durchschnitt nach 4,7 Monaten zu erneuten Interventionen.

Die Ratio zwischen dem gewählten Ballondurchmesser und dem Durchmesser des an den Stent angrenzenden Gefäßes lag bei den Redilatationen aufgrund von Größenwachstum zwischen 1 - 1,5, im Mittel 1,24. Redilatationen aufgrund von Intima Proliferation wurden etwas aggressiver durchgeführt. Hier betrug diese Ratio zwischen 3 und 1,3, im Mittel 1,26. Bei den Reinterventionen von Stents, die durch Kompression von außen ein verengtes Lumen aufwiesen, war diese Ratio 1 bis 1,5, im Mittel 1,06.

4.3. Ergebnisse der Stent-Implantationen in Aortenisthmusstenosen

Zweiundzwanzig Patienten mit Aortenisthmusstenosen oder hypoplastischen Aortenbögen erhielten insgesamt 26 Stents (Tabelle 5). Die Durchleuchtungszeit während der Stent Implantationen betrug 3 - 38 Minuten, im Mittel 15,9 Minuten.

Statistische Analysen: Alle Daten wurden als Mittelwerte mit der jeweiligen Standardabweichung (+/- SD) angegeben. Zum Vergleich der minimalen Gefäßdurchmesser und der systolischen Druckgradienten vor und nach den Stent-Implantationen wurde der gepaarte T Test angewandt. Die Ergebnisse zeigen bei einem p-Wert von $< 0,001$ ein hohes Signifikanzniveau.

Siebzehn Patienten wurden alternativ zu einer chirurgischen Korrektur durch Implantation von 19 Stents interventionell behandelt. Hierbei wurden sowohl post-operative als auch native Stenosen „gestentet“. Das Alter dieser Patienten zum Zeitpunkt der Intervention lag zwischen einem Monat und 18 Jahren, im Mittel bei 7,7 Jahren mit einem Gewicht von 3,2 kg bis 66 kg, im Mittel 18,9 kg. Der Druckgradient lag vor Stent Implantation zwischen 5 mmHg (ein Patient mit Kardiomyopathie) und 106 mmHg, im Mittel 52 mmHg. Nach der Stent Implantation betrug der Rest-Gradient 0 – 16 mmHg, im Mittel 6 mmHg. Diese Reduktion der Druckgradienten war hoch signifikant ($p < 0,001$). Da der Druckgradient theoretisch jedoch nicht immer den Erfolg der Behandlung dieser Stenosen widerspiegelt, wird hier auf die Veränderung der Durchmesser der Stenosen und der umgebenden Gefäße detailliert eingegangen. Die gewählten Durchmesser der 19 Stents bei der Implantation im Verhältnis zu den Durchmessern der Stenose, der descendierenden Aorta und dem Aortenbogen sind in Tabelle 14 dargestellt.

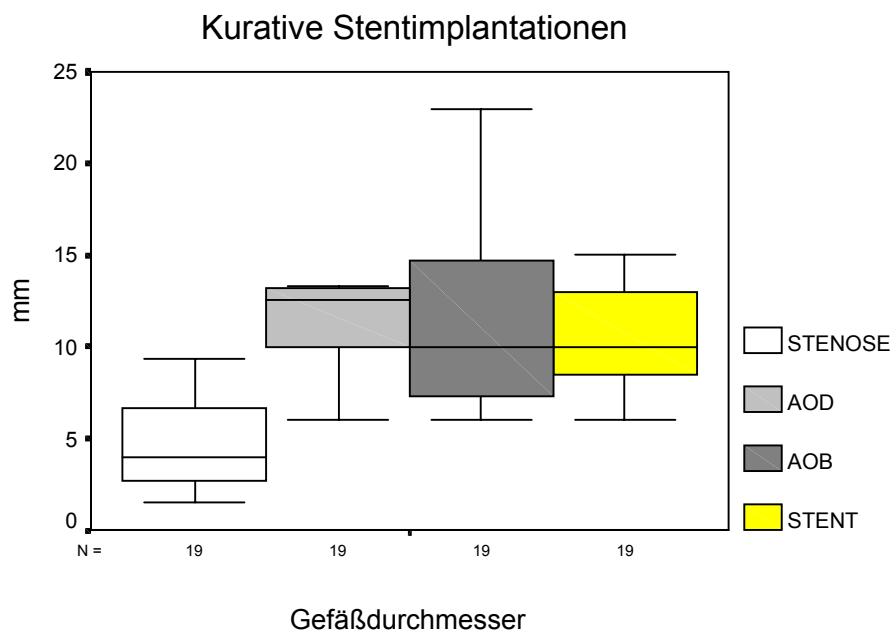
Tabelle 14: Stent-Implantationen bei nativen und post-operativen Aortenisthmusstenosen: Quotienten zwischen den Durchmessern der implantierten Stents und - der Isthmusstenose (CoA), der descendierenden Aorta (Ao desc.) und dem Aortenbogen (Ao-Bogen).

	Minimaler Wert	Maximaler Wert	Mittelwert	+/-SD
Stent/CoA	1,6	4,4	2,63	0.8
Stent/Ao desc.	0,6	1	0,82	6.1
Stent/Ao-Bogen	0,83	1,4	0,98	5.0

Legende: CoA: Aortenisthmusstenose, Ao desc.: Aorta descendens, Ao-Bogen: Aortenbogen

Die minimalen Durchmesser der Isthmusstenosen vor und nach Stent Implantation sind in der Grafik 3 den Gefäßdurchmessern der Aorta descendens und des Aortenbogens gegenübergestellt.

Aortendurchmesser und Stentdurchmesser



Grafik 3:

Die Durchmesser der implantierten Stents liegen deutlich über den der Stenosen. Im Bezug zur Aorta descendens sind sie kleiner und bezogen auf den Durchmesser der Aortenbögen etwa gleich groß.

Lediglich bei zwei Patienten bestand nach der interventionellen Behandlung ein „borderline“ Hypertonus der medikamentös durch die Verabreichung eines ACE-Hemmers beherrschbar war.

Bei fünf Neugeborenen und Säuglingen wurden 7 Koronarstents palliativ, einen kurzen Zeitraum überbrückend, eingesetzt. Diese 5 Patienten werden gesondert am Ende dieses Abschnittes vorgestellt.

4.3.1. Stent-Implantation in native Aortenisthmusstenosen

Neun Patienten mit nativer Isthmusstenose wurden im Alter von 8 Wochen bis 18 Jahren, im Mittel 5,5 Jahre und einem Körpergewicht von 3,2 kg bis 66 kg, im Mittel 16,8 kg durch Implantation von 9 Palmaz Stents (10 und 40 mm Länge) behandelt. Der Druckgradient der Stenosen lag zwischen 5 mmHg (Patient mit Kardiomyopathie) und 106 mmHg, im Mittel 48,7 mmHg. Bei drei Mädchen und drei Knaben im Alter von 2 Monaten, 4 Monaten, 4, 5, 6 und 18 Jahren wurden nach vorangegangener frustraner Ballondilatation Stents implantiert. Bei einem 8 jährigen Mädchen mit dilatativer Kardiomyopathie wurde eine moderate Isthmusstenose direkt nach „Ballon sizing“ durch Implantation eines 18 mm langen Palmaz Stents behandelt. Zwei Kinder entwickelten 2 und 3 Monate nach korrigierenden Herzoperationen mit kompliziertem postoperativen Verlauf Isthmusstenosen und wurden ebenfalls direkt durch Implantation eines Stents behandelt. Bei einem der Kinder wurde zuvor ein kompletter AV-Kanal Defekt operativ verschlossen; bei dem zweiten Kind wurde eine Mitralklappenstenose durch Rekonstruktion behandelt und gleichzeitig ein Ventrikelseptum Defekt verschlossen.

Die Quotienten zwischen den Durchmessern der implantierten Stents und den umgebenden Gefäßen sind in Tabelle 15 dargestellt.

Tabelle 15: Stent-Implantation in native Aortenisthmusstenosen:

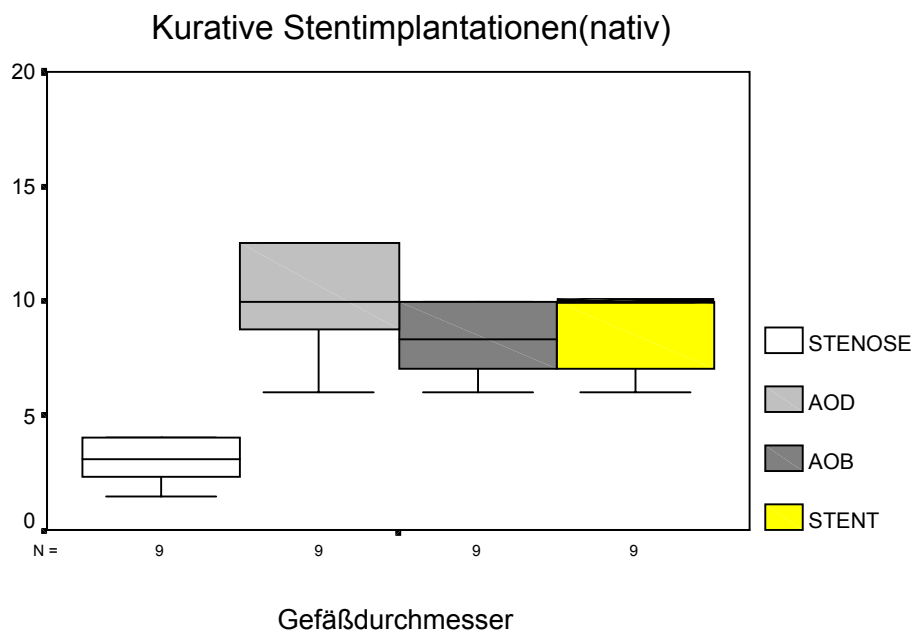
Quotienten der Durchmesser der implantierten Stents und den Isthmusstenosen, der descendierenden Aorta und dem Aortenbogen

	Minimaler Wert	Maximaler Wert	Mittelwert	+/-SD
Stent/CoA	2,5	4,4	2,9	0,73
Stent/Ao desc.	0,8	1	0,8	6,7
Stent/Ao-Bogen	0,8	1	0,97	5,2

Legende: CoA: Aortenisthmusstenose, Ao desc.: Aorta descendens, Ao-Bogen: Aortenbogen

Die minimalen Durchmesser der Isthmusstenosen vor und nach Stent-Implantation sind in der Grafik 4 den Gefäßdurchmessern der Aorta descendens und des Aortenbogens gegenübergestellt.

Aortendurchmesser und Stentdurchmesser



Grafik 4:

Die Durchmesser der implantierten Stents liegen auch in dieser Untergruppe deutlich über denen der Stenosen. Im Bezug zur Aorta descendens sind sie kleiner und bezogen auf den Durchmesser der Aortenbögen etwa gleich groß.

4.3.2. Stent-Implantation in postoperative Reaortenisthmusstenosen

Acht Patienten im Alter von 13 Monaten bis 16,6 Jahren, im Mittel 9,6 Jahren und einem Körpergewicht von 9,7 kg bis 62,9 kg, im Mittel 32 kg entwickelten postoperativ Reisthmusstenosen und wurden durch Implantation von 10 Palmaz Stents behandelt (Bild Nr. 17: Postoperative Reaortenisthmusstenose vor und nach Stent Implantation). Der Druckgradient über dem Aortenisthmus lag zwischen 20 mmHg und 89 mmHg, im Mittel 49 mmHg und wurde auf einen mittleren Gradienten von 1 mmHg reduziert ($p < 0,001$). Vier Patienten wurden zuvor chirurgisch durch End-zu-End Anastomosen behandelt; 3 Patienten durch Waldhausen Plastiken und ein Patient hatte ein 10 mm Gore-Tex Graft-Interponat erhalten. Dieser Patient entwickelte an beiden Anastomosen Restenosen, die beide durch je einen Stent erweitert wurden. Ein anderer Patient mit langstreckiger Restenose nach Waldhausen Plastik wurde ebenfalls durch Implantation zweier Stents behandelt. Diese wurden dicht hintereinander, teilweise überlappend eingesetzt, um die gesamte Länge der Stenose zu überbrücken. Stentdurchmesser und die Durchmesser der angrenzenden Gefäße sind in Tabelle 16 aufgeführt.

Tabelle 16: Stent-Implantationen in postoperative Reisthmusstenosen:

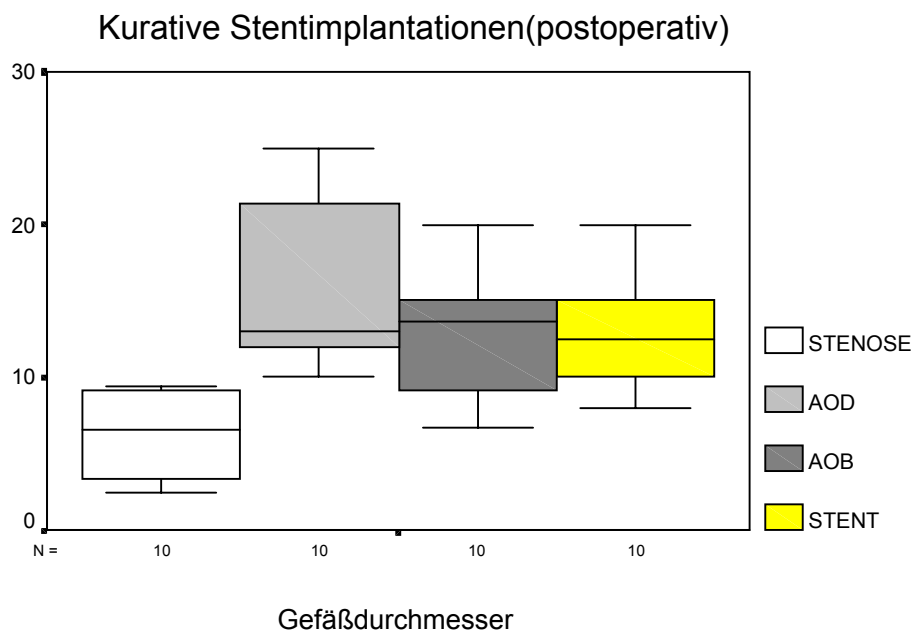
Quotienten der Durchmesser der implantierten Stents und - den Isthmusstenosen (CoA), der descendierenden Aorta (Ao desc.) und dem Aortenbogen (Ao-Bogen).

	Minimaler Wert	Maximaler Wert	Mittelwert	+/-SD
Stent/CoA	1,6	3,6	2,35	0,72
Stent/Ao descendens	0,6	1	0,8	5,5
Stent/Ao-Bogen	0,7	1	0,8	4,4

Legende: CoA: Aortenisthmusstenose, Ao desc.: Aorta descendens, Ao-Bogen: Aortenbogen

Die minimalen Durchmesser der Isthmusstenosen vor und nach Stent-Implantation sind in der Grafik 5 den Gefäßdurchmessern der Aorta descendens und des Aortenbogens gegenübergestellt.

Aortendurchmesser und Stentdurchmesser



Grafik 5:

Die dargestellten Durchmesser entsprechen weitgehend denen der postoperativen Ergebnisse in Grafik 4. Die Durchmesser der implantierten Stents liegen auch hier deutlich über denen der Stenosen. Im Bezug zur Aorta descendens sind sie kleiner und bezogen auf den Durchmesser der Aortenbögen etwa gleich groß (Bild 17).

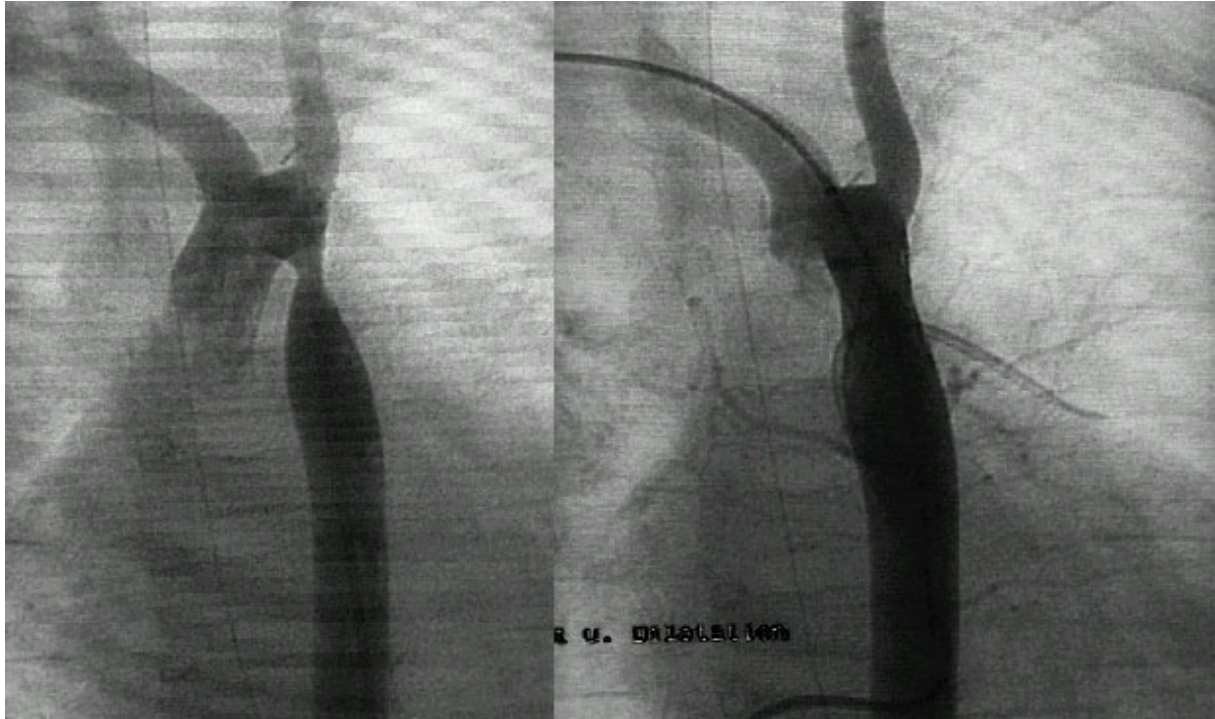


Abb. 17: Stent Implantation in eine post-operative Re-Aortenisthmusstenose. Der Durchmesser des implantierten Stents ist kleiner als der Durchmesser der Aorta descendens gewählt

4.3.3. Akute Komplikationen

Komplikationen während der Stent-Implantationen in Aortenisthmusstenosen traten nicht auf.

4.3.4. Späte Komplikationen

Verschlüsse arterieller Gefäße wurden bei drei Patienten beobachtet (22). Bei einem Patienten kam es zum Verschuß der linken Arteria femoralis aufgrund eines lang liegenden arteriellen Katheters bei einem intensivmedizinischen „Monitoring“ nach kardiochirurgischem Eingriff in der Säuglingszeit. Nach Implantation eines Stents in eine spät aufgetretene native Isthmusstenose bei dem gleichen Patienten kam es auch zum Verschuß der kontralateralen Arteria femoralis. Zwei weitere Patienten hatten Verschlüsse der rechten Arteria femoralis oder Arteria iliaca, die zuvor für die Stent Implantation in den Isthmus genutzt wurden.

Ein Stent, der bei einem 9 Monate alten Kind mit Trisomie 21 nach operativer Korrektur eines AV Kanals mit kompliziertem post-operativem Verlauf und spät aufgetretener nativer Isthmusstenose implantiert wurde, dislozierte nach 4 Monaten nach distal. Dadurch kam es zu einer Restenose. Der Stent wurde elektiv operativ entfernt und die Isthmusstenose durch End-zu-End Anastomose korrigiert.

4.3.5. Verlauf

Während eines Nachbeobachtungszeitraumes von 0,25 Jahren und 5,3 Jahren, im Mittel 2,37 Jahre wurden bei 12/17 Patienten invasive Verlaufsuntersuchungen unternommen. Bei 9 Patienten wurden 10 Stents 14 mal dilatiert. Die Gewichtszunahme der Patienten während dieses Zeitraumes betrug 1 kg bis 24 kg, im Mittel 8,1 kg.

Die Zeit zwischen Implantation und erster Redilatation und zweiter Redilatation, die Gewichtszunahme und der Quotient Stent/Ballon bei diesen Redilatationen sind in Tabelle 17 dargestellt.

Tabelle 17: Redilatationen bei Stents in Aortenposition: Zeitintervall, Gewichtszunahme und Ratio der Durchmesser von Stent/Ballon.

	Anzahl der Stents	Zeit Intervalle in Monaten	Gewichtszunahme in Kilogramm	Ratio: Stent/Ballon
1. Re- dilation	8	1 - 72; Mittel 19,8	0 - 13,8; Mittel 6,3	1,1 - 1,75; Mittel 1,3
2. Re- dilation	4	3 - 30; Mittel 23,6	3,5 - 13,7; Mittel 6,8	1,1 - 1,25; Mittel 1,1

4.3.6. Gründe für Redilatationen

Bei zwei Patienten wurde 3 Monate nach Implantationen, nachdem die Stents durch Endothelialisierung fest im Isthmus verankert waren, elektiv redilatiert. Diese erneuten Dilatationen wurden durchgeführt, um die Stents der Anatomie des Aortenbogens anzupassen und den Isthmus zu erweitern. Ursprünglich waren diese beiden Stents nur mit einem geringen Ballondurchmesser eingesetzt worden, um die Gefahr einer Dissektion zu verringern. Die übrigen Nachdilatationen wurden bei einer Zunahme des Druckgradienten über 20 mmHg aufgrund des Körperwachstums der Patienten durchgeführt

4.3.7. Ergebnisse palliativer Stent Implantation in Aortenisthmusstenosen bei Neugeborenen und Säuglingen mit komplexen Begleitherzfehlern

Es wurden bei 5 Säuglingen im Alter von 2 Tagen bis 10 Wochen, im Mittel 3,7 Wochen und einem Körpergewicht von 2,8 kg bis 4 kg, im Mittel 3,27 kg 7 Koronarstents implantiert. Hierzu gehörten 5 x 7 mm Palmaz Stents, ein 15 mm Palmaz Stent und ein 8 mm ACS Multi-link Tetra Stent. Bei diesen Patienten wurden Stents als Palliation in einer Notfallsituation implantiert. 4/5 Kinder hatten einen hypoplastischen Aortenbogen. Bei zwei von ihnen bestand zusätzlich ein hypoplastischer linker Ventrikel mit Ventrikelseptumdefekt, ein Patient hatte eine Mitralklappenstenose und ein weiteres Kind wies einen großen Ventrikelseptum- und Vorhofseptumdefekt auf. Der fünfte Patient hatte einen kompletten AV-Septum Defekt mit einem unterbrochenen Aortenbogen.

Bei zwei Kindern wurden die Stents kurz post-operativ implantiert. Der Patient mit dem unterbrochenen Aortenbogen erhielt 2 Stunden nach der korrigierenden Operation einen Stent in eine Anastomosenstenose bei subtotalem Verschluß (Bild Nr. 18).

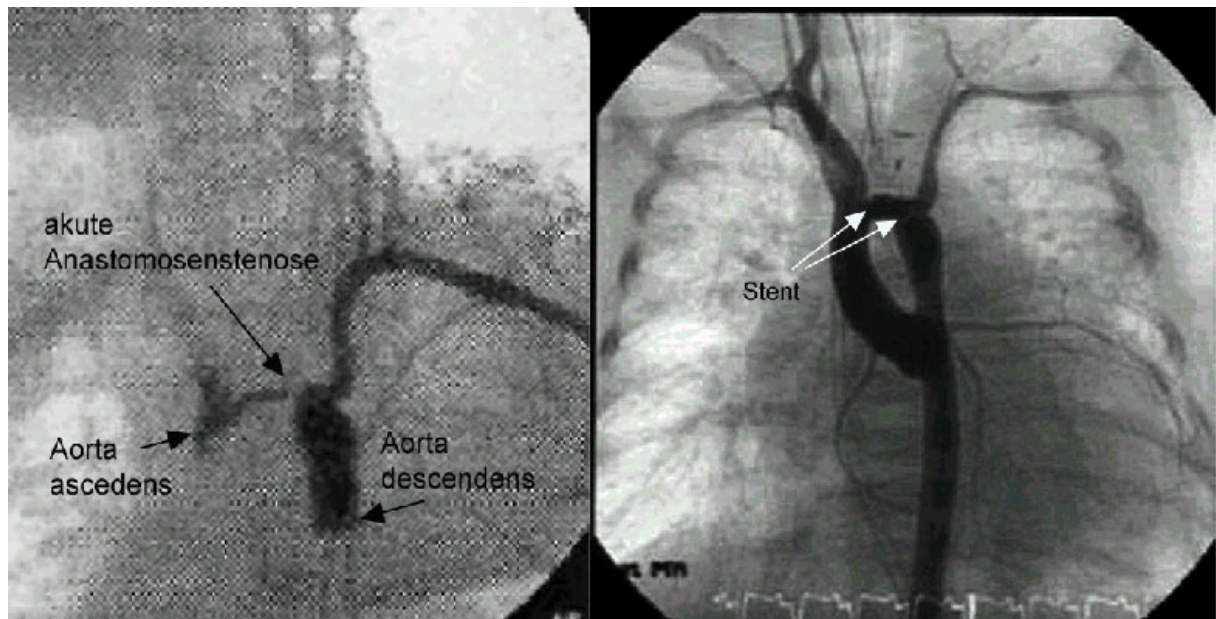


Abb. 18: Subtotaler Verschluß einer Anastomosenstenose 2 Stunden nach operativer Korrektur eines unterbrochenen Aortenbogens vor und nach Notfall Implantation eines Koronarstents

Ein Patient mit hypoplastischem linken Ventrikel entwickelte 2 Tage nach modifizierter Norwood I Operation eine kritische Aortenisthmusstenose, Nierenversagen und eine Peritonitis nach Peritonealdialyse. Diese Isthmusstenose war offenbar aufgrund restlichen Ductusgewebes entstanden und wurde durch Implantation eines 8 mm ACS Koronarstent im Bereich der Anastomose zwischen Pulmonalarterie und Aorta descendens palliiert (Bild Nr. 19).

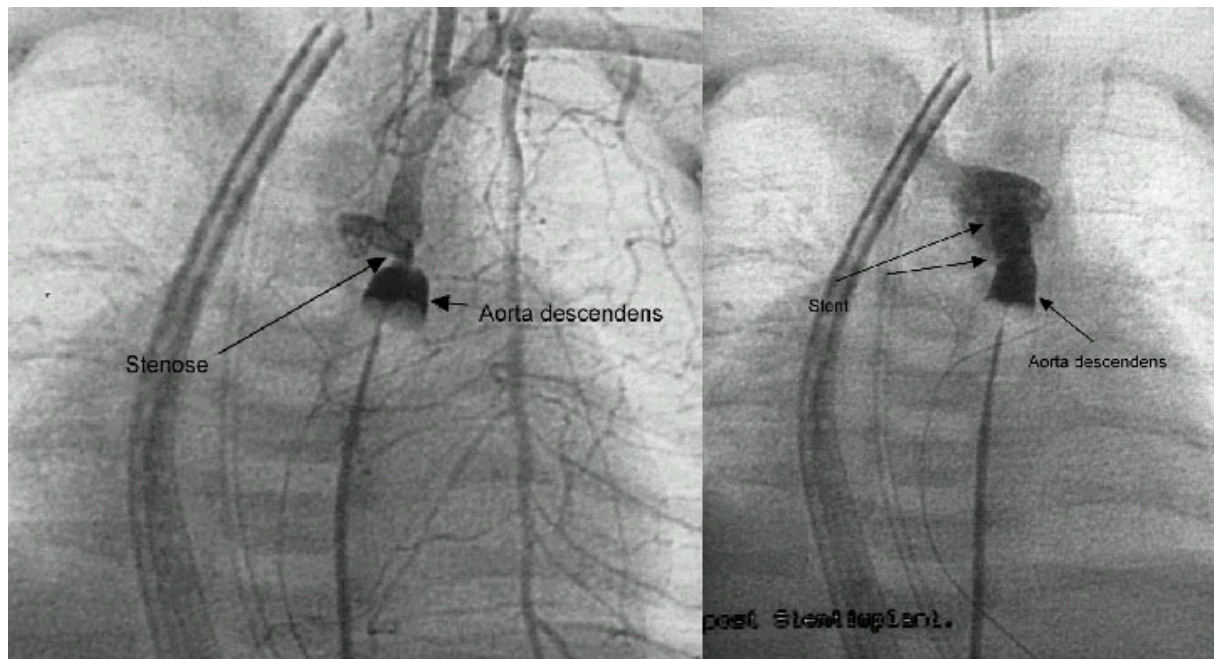


Abb. 19: Aortenisthmusstenose 2 Tage nach palliativer Norwood I Operation vor und nach Notfall Implantation eines Koronarstents

Die übrigen 3 Kinder mit hypoplastischen Aortenbögen und Isthmusstenosen wurden palliativ durch die Implantation von 5 Stents in den Aortenbogen und den Isthmus versorgt. Alle drei Patienten waren in einem „low cardiac output“, so dass zum Zeitpunkt der Intervention das Risiko eines operativen Eingriffes zu hoch erschien. Bei diesen Patienten sind Angaben zur Reduktion von Druckgradienten nicht sinnvoll, da die Ventrikelfunktionen der Patienten zu schlecht waren, um einen adäquaten Druckgradienten aufbauen zu können. Auch hier wird daher speziell auf die Veränderung der Durchmesser der stenotischen Gefäßabschnitte durch die Stent-Implantation in Bezug zu ihre benachbarten Gefäße eingegangen (Tabelle 18).

Tabelle 18: Palliative Stent-Implantation in Aortenisthmusstenosen bei Neugeborenen und Säuglingen:

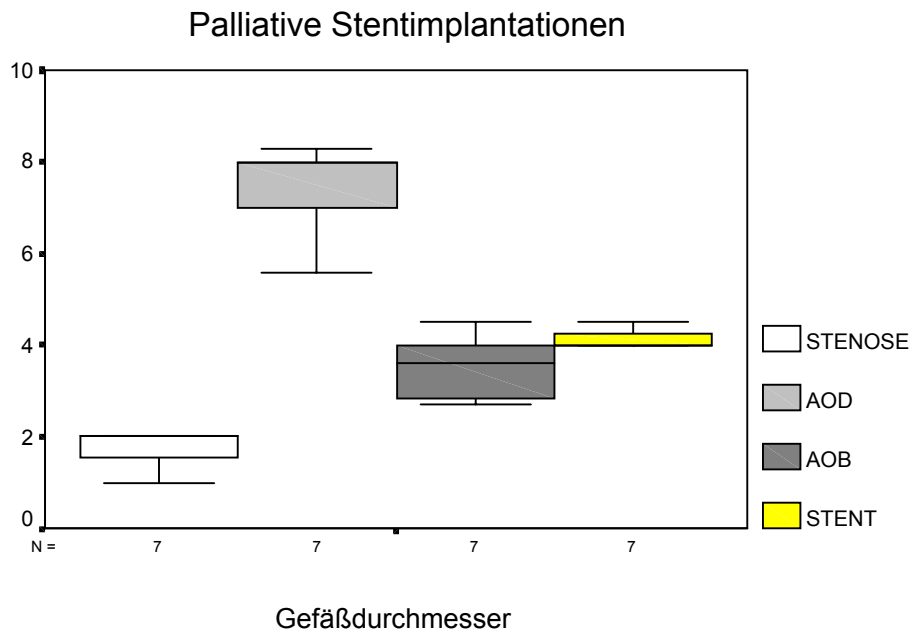
Quotienten der Durchmesser der implantierten Stents und den Isthmusstenosen (CoA), der descendierenden Aorta (Ao desc.) und dem Aortenbogen (Ao-Bogen).

	Minimaler Wert	Maximaler Wert	Mittelwert	+/-SD
Stent/CoA	2	4	2,7	0,8
Stent/Ao descendens	0,3	0,6	0,45	1,1
Stent/Ao-Bogen	0,66	1	0,85	0,7

Legende: CoA: Aortenisthmusstenose, Ao desc.: Aorta descendens, Ao-Bogen: Aortenbogen

Die minimalen Durchmesser der Isthmusstenosen vor und nach Stent Implantation sind auch in dieser Gruppe in einer Grafik (Grafik 6) aufgeführt und den Gefäßdurchmessern der Aorta descendens und des Aortenbogens gegenübergestellt.

Aortendurchmesser und Stentdurchmesser



Grafik 6:

Wie bei den kurativ implantierten Stents wurde auch hier ein hoch signifikanter Anstieg des Durchmessers verzeichnet ($p=0,001$). Die verhältnismäßig weiten Durchmesser im Bereich der Aorta descendens erklären sich durch die andererseits hypoplastischen Aortenbögen der Patienten in dieser Gruppe.

Akute Komplikationen traten nicht auf.

Späte Komplikationen: Ein Patient verstarb 3 Monate nach Implantation zweier Stents an einer Sepsis nach einer Herzoperation. Ein Ventrikelseptumdefekt war operativ verschlossen worden.

Nachbeobachtungszeit: Die Nachbeobachtungszeit der 7 Stents bei 5 Patienten betrug 1 Monat, 2,5 Monate, 3 Monate (Patient verstarb), 4,4 Monate und 13 Monate. Drei von fünf Stents bei den überlebenden Patienten wurden in diesem Zeitraum redilatiert, einer davon zweimal. Bei drei der vier überlebenden Patienten wurden im weiteren Verlauf 4/5 Stents elektiv chirurgisch entfernt. Bei einem Patienten mit univentrikulärem Herzen wurden zwei Stents, die in eine Isthmusstenose und einen hypoplastischen Aortenbogen implantiert wurden, im Alter von 4 Wochen im Rahmen einer modifizierten Norwood I Operation

entfernt. Vier Jahre später wurde bei diesem Patienten chirurgisch erfolgreich eine Fontan Zirkulation etabliert. Eine Patientin mit hypoplastischem Aortenbogen, Isthmusstenose und Mitralklappenstenose wurde 13 Monate nach Implantation operiert. Der Stent wurde explantiert und der Isthmus mit einer GoreTex Patchplastik versorgt. Der Stent war zuvor, 6 Wochen nach Implantation, redilatiert und damit dem Durchmesser des Aortenbogens angepaßt worden.

Bei den verbleibenden zwei Patienten waren die Stents früh postoperativ in Restenosen implantiert worden. Bei einem Patienten mit Norwood I Operation wurde der Stent nach 2,5 Monaten, eine Woche vor Glenn Operation, explantiert und der Isthmus durch eine Patchplastik erweitert. Bei dem zweiten Patienten, bei dem der Stent nach operativer Korrektur eines unterbrochenen Aortenbogens durch End-zu-Seit Anastomose zwischen der linken Arteria carotis und der Aorta descendens in die Arteria carotis implantiert war, wurde nach 1,4 und 4,4 Monaten eine Redilatation durchgeführt. Die Redilatationen erfolgten, um den Stent über den Durchmesser dieses Gefäßes zu erweitern und eine suffiziente Durchblutung der unteren Extremitäten zu gewährleisten. Eine chirurgische Explantation wurde bei diesem Patienten bislang noch nicht durchgeführt.

4.4. Ergebnisse der Stent-Implantation in den Ductus arteriosus

Von 42 Stents wurden 40 erfolgreich in den Ductus arteriosus bei 28 Neugeborenen und Säuglingen mit ductusabhängigen Vitien eingesetzt. Ein Anstieg der arteriellen Sauerstoffsättigungen wurde im Fall einer ductusabhängigen Perfusion der Pulmonalarterie letztlich nicht verzeichnet, da die Patienten vor der Intervention medikamentös mit Prostaglandin E1 behandelt wurden. Der Abfall der arteriellen Sauerstoffsättigung, der durch die Unterbrechung der Prostaglandin-Zufuhr kurz vor der Implantation provoziert worden war, wurde somit durch die Implantation kompensiert.

Die Durchleuchtungszeit während der Stent Implantationen betrug 7,5 – 60 Minuten, im Mittel 20,6 Minuten. Zusätzliche Interventionen, die während dieser Kathetereingriffe durchgeführt werden mußten, trugen zu einer Verlängerung dieser Durchleuchtungszeiten bei. Bei den meisten Kindern handelte es sich um Neugeborene. Das Alter betrug einen Tag bis 126 Tage, im Mittel 15 Tage, das Körpergewicht 1,76 kg bis 4 kg, im Mittel 3,14 kg. Die Stents wurden mit einem Durchmesser von 3 mm bis 12 mm, im Mittel 4,2 mm implantiert.

Hierbei wurden 37 mit einem Durchmesser von 3,5 bis 4,4 mm implantiert. Das entsprach, in Abhängigkeit des Körpergewichtes der Patienten, dem Durchmesser eines aorto-pulmonalen Shunts. Bei einem älteren Patienten wurde im Alter von 69 Tagen ein Stent mit einem Durchmesser von 6 mm implantiert. Bei zwei Patienten bestand eine ductusabhängige Systemzirkulation. Bei einem von ihnen mit hypoplastischem Linksherzsyndrom wurde der Stent auf 12 mm dilatiert, bei dem zweiten Patienten mit unterbrochenen Aortenbogen auf 5 mm.

In Abhängigkeit des aortalen Ursprungs des Ductus wurden die Stents von der Arteria oder Vena femoralis oder nach Arteria sectio von der Arteria axillaris implantiert. Von den 42 Stents wurden sechzehn über die linke oder rechte Arteria axillaris implantiert. Bei diesen Patienten war der aortale Ursprung des Ductus weit cranial im Aortenbogen und ein antegrader Zugang über die Pulmonalarterie nicht möglich. 16 Stents wurden über die Vena femoralis, 10 Stents über die Arteria femoralis eingesetzt.

4.4.1. Akute Komplikationen

Zwei 8 Millimeter lange ACS Stents embolisierten unmittelbar nach Implantation in die linke Pulmonalarterie bei einem Patienten mit Pulmonalatresie, intaktem Ventrikelseptum und Myokardsinusoiden. Die kurz zuvor durchgeführte angiographische Darstellung des Ductus zeigte einen langen, sehr kurvigen Ductus, so dass die Entscheidung zu einer operativen Shunt-Anlage gefällt wurde. Der klinische Zustand des Kindes verschlechterte sich jedoch akut aufgrund einer Kontraktion des Ductusgewebes. Die arterielle Sauerstoffsättigung fiel unter 35%, und es wurde eine Bradykardie mit ST-Streck Senkung beobachtet. Nach Rücksprache mit dem hinzugezogenen Kardiochirurgen wurde ein Transport in den Operationssaal für zu riskant erachtet. Eine Arteria sectio der rechten Arteria axillaris wurde sofort durchgeführt und der Versuch der Stent Implantation unternommen. Nachdem die ersten zwei Stents in die linke Arteria pulmonalis embolisierten, gelang es, einen dritten Stent erfolgreich in den Ductus zu implantiert. Drei Monate nach dieser Intervention wurde der Ductus chirurgisch ligiert und eine Glenn Anastomose angelegt. Die Stents wurden in der linken Arteria pulmonalis belassen, ohne eine Obstruktion oder Behinderung des Blutflusses zu verursachen.

Bei einem anderen Patienten mit komplexem Herzfehler kam es während der Katheter Intervention kurzfristig zu einer drittgradigen AV-Blockierung, welche nach wenigen Minuten sistierte.

4.4.2. Späte Komplikationen

Drei Patienten erlitten nach dem Herzkatheter einen arteriellen Verschuß an der Seite des punktierten Gefäßes, zwei Arteriae femorales und eine Arteria subclavia. Diese Gefäße blieben auch nach mediamentöser Lyse-Therapie verschlossen. Dies führte jedoch bei keinem der Patienten zu einer klinischen Beeinträchtigung.

Bei drei Patienten wurde innerhalb der ersten Woche nach Stent-Implantation ein Abfall der arteriellen Sauerstoffsättigung beobachtet. Bei einer erneuten Katheteruntersuchung zeigten sich Restenosierungen der nicht vollständig durch die Stents überbrückten Ductus arteriosi. Zusätzliche Stents wurden implantiert, um die Ductus komplett durch die Stents zu schienen. Ein vierter Patient mit Pulmonalatresie, intaktem Ventrikelseptum und extrem hypoplastischem, rechten Ventrikel zeigte ebenfalls einen Abfall der arteriellen Sauerstoffsättigung. Aufgrund eines sehr kurvigen Ductus arteriosus, der ebenfalls nicht vollständig durch den Stent ausgekleidet war, wurde entschieden, operativ einen aorto-pulmonalen Shunt anzulegen. Zwei Tage nach dieser Operation verstarb der Patient nach einer massiven Hirnblutung an einem „low cardiac output“ Syndrom.

Insgesamt verstarben von den 28 Patienten 9, bei denen 12 Stents in den Ductus arteriosus eingesetzt wurden während eines Zeitraumes von 3 Tagen bis 11 Monaten, im Mittel 3,6 Monate.

Ein Patient mit hypoplastischem Linksherzsyndrom und Isthmusstenose verstarb 6 Wochen nach Stent Implantation unmittelbar nach einer „scharfen“ Ballonatrioseptostomie; ein Patient mit unterbrochenem Aortenbogen, Truncus arteriosus communis, Ventrikelseptumdefekt und partieller Lungenvenenfehlmündung 10 Wochen nach Implantation an einer Sepsis, die zu einer nicht beherrschbaren Herzinsuffizienz führte. Drei Patienten verstarben 2 Wochen, 2 Wochen und 3 Monate nach Ductus „stenting“ an einem „low cardiac output“ Syndrom. Aufgrund der Schwere der zugrundeliegenden Herzfehler (Pulmonalatresie mit atrio-ventrikulärem Septumdefekt und totaler Lungenvenenfehlmündung, Pulmonalatresie mit

Morbus „Ebstein“ bei „unguarded tricuspid valve“ und „Gerbode“ Ventrikelseptumdefekt und Transposition der großen Gefäße mit Pulmonalatresie und Ventrikelseptumdefekt) und des geringen Körpergewichts der Patienten war eine operative Korrektur bis zu diesem Zeitpunkt als zu risikoreich eingeschätzt worden. Drei Patienten verstarben 4, 9 und 11 Monate nach der Stent Implantation, nachdem korrigierende oder palliative Operationen wie Korrektur einer Fallotschen Tetralogie mit hypoplastischen Lungengefäßen, Korrektur einer d-Transposition der großen Gefäße mit subpulmonalem Ventrikelseptumdefekt bei atrio-ventrikulärem Septumdefekt und eine modifizierte Fontan-Operation bei einem ehemaligen Frühgeborenen mit Pulmonalatresie und atrio-ventrikulärem Septumdefekt durchgeführt worden waren.

4.4.3. Verlauf

Bei 22/28 Patienten betrug der Nachbeobachtungszeitraum der einzelnen Stents 1 bis 90 Monaten, im Mittel 33 Monate. Bei invasiven Kontrolluntersuchungen an 31/42 Stents zeigte sich bei 21 Stents (75,6%) Intima-Proliferationen 3 bis 21 Monate nach der Implantation. Diese Intima-Proliferationen führten zu einer Verringerung des Stent Lumens um 10% bis 100%, im Mittel 62,4%.

Eine chirurgische Explantation erfolgte bei keinem der Patienten. Im Fall eines kardiochirurgischen Eingriffs wurden die Stents (n=16) durch eine Ligatur verschlossen.

Bei 10 Patienten mit Pulmonalatresie oder kritischer Pulmonalstenose, intaktem Ventrikelseptum und hypoplastischem rechten Ventrikel wurde neben der Stent-Implantation in den Ductus arteriosus auch eine Dilatation der Pulmonalarterie durchgeführt. Bei 6 Patienten verschlossen sich die Stents aufgrund von Intima-Proliferation vollständig nach 4-21 Monaten, im Mittel 8,5 Monaten. Ein Abfall der arteriellen Sauerstoffsättigung wurde bei diesen Patienten nicht beobachtet, da sich im gleichen Zeitraum der hypoplastische Ventrikel soweit entwickelt hatte, dass er in der Lage war, die pulmonale Zirkulation antegrad zu versorgen. Jegliche operativen Eingriffe, letztlich auf eine Fontan-Zirkulation hinauslaufend, konnten vermieden werden.

Zwei Patienten kamen aus anderen Zentren in St. Augustin und Innsbruck und wurden dorthin zurückverlegt. Von Ihnen fehlen „follow up“ Daten. Ein Patient verstarb.

Bei 1/9 Patienten zeigte sich 2 Monate nach Intervention weiterhin ein hypoplastischer rechter Ventrikel. Die eröffnete Pulmonalklappe wurde redilatiert, um eine Größenzunahme des rechten Ventrikels zu provozieren. Der Stent zeigte zu diesem Zeitpunkt keine Obstruktion aufgrund von Intima-Proliferation. Bei diesem Patienten ist ein palliativer Glenn Shunt mit dem Ziel einer „one-and-half-ventricle“ Korrektur geplant.

Von den verbleibenden 18 Patienten mit komplexen angeborenen Herzfehlern überlebten 10 Kinder. Von 10 Patienten konnten die implantierten Stents bei 9 Kindern invasiv nachuntersucht werden. Ein Kind wurde nach der Intervention in sein Heimatland zurück verlegt. Der Nachbeobachtungszeitraum bei diesen 9 Patienten, bei denen 17 Stents implantiert wurden, lag zwischen 2,5 und 90 Monaten, im Mittel 38,5 Monate.

Redilatationen wurden nur bei Patienten durchgeführt, bei denen die Stents als Alternative zu einem aorto-pulmonalen Shunt eingesetzt wurden. Von diesen 18 Patienten wurden bei 6 Patienten 7 Redilatationen 3 bis 18 Monate, im Mittel 4,6 Monate nach Stent-Implantation durchgeführt. Ein Stent wurde nach 9 und 18 Monaten redilatiert. Bei den Redilatationen kam es zu einem mittleren Anstieg der arteriellen Sauerstoffsättigung um 13%.

Patienten, bei den Stents alternativ zu einer aorto-pulmonalen Shunt-Operation nach 1997 implantiert wurde, erhielten keine Redilatation, da die folgenden operativen Eingriffe schon nach 3-4 Monaten geplant und durchgeführt wurden.

Insgesamt wurden bisher 11 palliative oder korrigierende Operationen 0,5 Monate bis 34 Monate im Mittel 11,5 Monate nach Stent Implantation durchgeführt (Tab. 19). Die Stents wurden während der Operationen im Körper belassen und durch eine Ligatur verschlossen. Die sechs Patienten, bei denen eine palliative Glenn-Operation oder eine modifizierte Fontan-Operation durchgeführt wurde hatten komplexe, zugrunde liegende Herzfehler. Zu diesen gehörten Trikuspidalatresien (n=2), eine Pulmonalatresie mit hypoplastischem rechten Ventrikel und ohne Anlage eines pulmonalarteriellen Hauptstammes, eine Pulmonalatresie mit totaler Lungenvenenfehlmündung und komplettem atrioventrikulären Septumdefekt, ein „double inlet left ventricle“ mit Pulmonalstenose und ein „double inlet right ventricle“ mit hypoplastischem linken Ventrikel, Pulmonalatresie und Transpositionsstellung der Aorta.

Tabelle 19: Zeitpunkt und Art durchgeführter Operationen nach Stent-Implantation in den Ductus arteriosus.

Univentrikuläre Zirkulation	Zeitraum nach Stent Implantation	Biventrikuläre Zirkulation	Zeitraum nach Stent Implantation
Glenn Anastomose	3 Monate	Arterieller Switch	0,5 Monate
Glenn Anastomose	5 Monate	Mustard Operation	2 Monate
Glenn Anastomose	8 Monate	TOF Korrektur (Homograft)	34 Monate
Modifizierter Fontan	11 Monate +	TOF Korrektur	5 Monate +
Modifizierter Fontan	11 Monate	Arterieller Switch, VSD OP	4 Monate +
Modifizierter Fontan	30 Monate		

Legende: OP: Operation; TOF: Fallotsche Tetralogie; VSD: Ventrikelseptumdefekt; +: verstorben

4.4.4. Gründe für Redilatationen

Eine Redilatation war aufgrund des Wachstums bei einem Patienten drei Monate nach Implantation notwendig. Bei den übrigen 5 Patienten zeigten sich während insgesamt 6 Redilatationen im Stent Einengungen des Lumens durch Intima Proliferation zwischen 32% und 75%, im Mittel 52%.

4.5. Ergebnisse der Stent-Implantation in Systemvenenstenosen

Bei 12 Patienten wurden 12/13 Stents erfolgreich implantiert. Das Alter der Patienten lag zwischen 2,2 Jahren und 14,4 Jahren, im Mittel 6,4 Jahren; das Gewicht der Patienten bei der Intervention 10 kg bis 35,3 kg, im Mittel 18,5 kg. Ein 18 mm langer Stent, der bei dem Patienten mit der Stenose nach zentraler Shuntableitung implantiert worden war, embolisierte 2 Tage nach Implantation in die rechte Pulmonalarterie und wurde dort peripher dilatiert und belassen. Er wurde durch Implantation eines 30 mm langen Stents ersetzt. Palliative Stent Implantationen wurden nicht durchgeführt. Die Durchleuchtungszeit während der Stent

Implantationen betrug 21 - 69 Minuten, im Mittel 32,3 Minuten. Diese Durchleuchtungszeiten schließen insgesamt 26 Implantationen von Schirmsystemen bei 9/12 Patienten ein.

Die Palmaz Stents wurden mit einem Durchmesser von 8 mm bis 15 mm, im Mittel 11,3 mm eingesetzt. Der Quotient Stenose/Stent Durchmesser wurde mit 2 bis 6, im Mittel 4,4 berechnet. Dieser Quotient ist durch die 9 Patienten, bei denen ein chirurgisches Banding durch Stent Implantation geweitet wurde, in seiner Höhe erklärt. Der Quotient obere Hohlvene/Stent betrug bei allen Patienten 1.

Die Druckgradienten an den Stenosen, die durch thrombosierte Katheter oder eine narbige Anastomosenstenose verursacht wurden, betrugen 4, 5 und 7 mmHg. Nach der Implantation war kein Gradient meßbar. Bei den 9 Patienten, bei denen durch Stent Implantation eine Fontan Zirkulation etabliert wurde, war kein Gradient gemessen. Ausschlag gebend für die Therapie war der mittlere pulmonalarterielle Druck. Er lag bei allen Patienten deutlich unter 20 mmHg zwischen 7 und 13 mmHg, im Mittel 10 mmHg.

4.5.1. Akute Komplikationen

Es kam zu keinen akuten Komplikationen. Sieben von neun Patienten, bei denen interventionell eine Fontan Komplettierung erfolgte, wurden ohne Intubationsnarkose behandelt. Es kam nicht zu einem befürchteten Abfall der arteriellen Sauerstoffsättigung nach der Erweiterung der Verbindung zwischen dem rechten Vorhof und der rechten Arteria pulmonalis und vor den Schirm-Verschlüssen der Fenestrationen im „Vorhof-Baffle“.

4.5.2. Späte Komplikationen

Ein 18 mm langer Stent, der in eine durch einen thrombosierte zentralen Katheter verengte obere Hohlvene implantiert wurde, embolisierte 24 Stunden nach Implantation in die rechte Pulmonalarterie. Er wurde dort belassen und durch einen Ballonkatheter in diesem Gefäß fixiert. Retrospektiv war der Stent zu kurz gewählt und zu nah an den Übergang zwischen rechten Vorhof und oberer Hohlvene positioniert.

4.5.3. Verlauf

Während eines mittleren Nachbeobachtungszeitraumes von 3 Jahren, „Range“ 0,9, bis 4,3 Jahre und einer mittleren Körpergewichtszunahme von 8 kg, „Range“ 1 - 14,4 kg wurden 7/13 Stents dem Wachstum der Patienten durch Redilatation angepaßt. Die Ratio der Durchmesser von Ballon / obere Hohlvene betrug 1.

Eine chirurgische Explantation wurde bei keinem der Stents durchgeführt.

4.5.4. Gründe für die Redilatationen

Redilatationen wurden ausschließlich aufgrund des Körperwachstums der Patienten durchgeführt. Intima Proliferationen oder Kompression von Gewebestrukturen außerhalb der Stents wurden nicht beobachtet.

4.6. Ergebnisse nach Stent-Implantation in Pulmonalvenenstenosen

Bei drei Patienten mit insgesamt 6 Pulmonalvenenstenosen wurden insgesamt 9 Stents im Alter von 5 Wochen bis 7 Monaten, im Mittel 5,5 Monaten, und einem Körpergewicht von 3,5 kg bis 5,9 kg, im Mittel 5,4 kg implantiert. Die Durchleuchtungszeit während der Implantationen von 4/9 Stents betrug 35 - 73 Minuten, im Mittel 48,5 Minuten. Die übrigen 5 Stents wurden intraoperativ eingesetzt. Es wurden 5 Palmaz P 128, 1 Palmaz 106, 2 Palmaz Koronarstents (7 mm Länge) und ein 9 mm langer Nir Stent eingesetzt. Der Quotient der Durchmesser von Stenosen/Stent betrug zwischen 2 und 3,5, im Mittel 2,65, der Quotient der Durchmesser von benachbarten Pulmonalvenen/Stent lag bei den einzelnen Implantationen bei 1.

4.6.1. Akute Komplikationen

Komplikationen während der Interventionen kamen nicht vor

4.6.2. Späte Komplikationen

Der Patient, bei dem alle vier Pulmonalvenen-Ostien „gestentet“ wurden, verstarb zwei Wochen nach Implantation von insgesamt 7 Stents aufgrund rezidivierender Restenosen oder kompletter Stent Verschlüsse, verursacht durch Intima Proliferation.

4.6.3. Verlauf

Die Nachbeobachtungszeit bei den drei Patient betrug 1, 10 und 49 Monate. Der Patient, bei dem intraoperativ 5 Stents in jedes der vier Pulmonalvenen Ostien implantiert worden war, zeigte nach einem Monat einen vollständigen Verschluß der beiden in die linke Oberlappenvene implantierten Stents sowie eine 75%ige Einengung der Stents in der rechten Oberlappenvene und linken Unterlappen Vene. Diese stenosierten Stents wurden durch die Implantation zweier weiterer Stents erneut erweitert. Drei Wochen nach dieser letzten Intervention verstarb der Patient akut unter den Zeichen eines Lungenödems mit größter Wahrscheinlichkeit an den Folgen erneuter In-Stent Stenosen aufgrund rasch progredienter Intima Proliferation. Eine Autopsie wurde von den Eltern abgelehnt.

Bei dem Patienten mit partieller Lungenvenenfehlöffnung links cranial in eine Vena verticalis wurde nach 2 und 4 Monaten eine Redilatation mit dem Ziel, einen Verschluß des Stents zu verhindern, durchgeführt. Sechs Monate später wurde angiographisch auch bei diesem Patienten ein kompletter Verschluß des Stents festgestellt. Dieser Verschluß hatte klinisch keine Konsequenzen für den Patienten.

Der dritte Patient, bei dem ein Koronarstent in eine singuläre Stenose der linken Oberlappenvene nach operativer Korrektur einer totalen Lungenvenenfehleinnündung implantiert worden war, wurde während eines Nachbeobachtungszeitraum von 4,1 Jahren

zweimal interventionell behandelt. Bei beiden Redilatationen zeigte sich eine 35-40%ige In-Stent Stenose aufgrund von Intima Proliferation. Die erste Redilatation wurde 4 Monate nach Implantation, die Zweite nach weiteren 45 Monaten durchgeführt. Die Gewichtszunahme des Patienten in diesem Zeitraum betrug 10 kg. Zur Durchführung der Redilatation mußte jeweils eine transseptale Punktion durch einen Patch, der operativ zum Verschuß des Vorhofseptumefektes eingenäht worden war, durchgeführt werden. Die zweite Redilatation erfolgte mit einem Hochdruckballon (15 Atmosphären) mit 8 mm Durchmesser. Hierbei kam es aufgrund des starren Materials des Koronarstents nicht zu einer vollständigen Entfaltung des Ballons. Der Stent verkürzte sich jedoch von seiner ursprünglichen Länge von 7 mm auf eine Länge von 2,5 mm. Eine Unterbrechung der circumferenziellen Integrität des Stents war auch durch den Einsatz eines außerordentlich hohen Inflationsdruckes nicht möglich.

4.6.4. Gründe für Redilatationen

Alle vier Stents, die insgesamt sechsmal redilatiert wurden, zeigten Intima Proliferationen, die das Lumen der Gefäßstützen um 35% – 75% einengten. Der Stent mit der geringsten Ausprägung von Intima Proliferation wurde dem Wachstum des Patienten entsprechend 4 und 49 Monate nach Einbau redilatiert.

4.7. Übersicht der bisherigen und geplanten Verläufe der implantierten Stents

Die Zahl der 103 Patienten, bei denen 149 Stents implantiert wurden und sich derzeit in der Nachuntersuchung befinden, hat sich durch weiterführende operative Maßnahmen oder Spontanverschlüsse der Stents und aufgrund verstorbener Patienten verringert. Aktuell befinden sich 62 Patienten und 82 Stents in der klinischen Nachbehandlung. Die Ursachen für das Ausscheiden aus den weiteren Nachbeobachtungen sind in den folgenden beiden Tabellen dargestellt. In Tabelle 20 sind diese Ursachen bezogen auf die Patienten, in Tabelle 21 sind sie in Bezug auf die einzelnen Stents aufgeführt. In beiden Tabellen sind die unterschiedlichen Diagnosen der Patienten und die unterschiedlichen Gründe für ihren Ausschluß aus der weiteren Nachbeobachtung dargestellt.

Tabelle 20: Ursachen für den Ausschluß aus der klinischen Nachbeobachtung von Patienten, bei denen Stents implantiert wurden.

Anzahl der Patienten: n = 41	Verstorben	Operativ entfernt	Spontanverschluß geplant	Spontanverschluß nicht geplant	Operativer Verschluß	verzogen
PS	2	7				
CoA	1	4				
PDA	9		6		7	3
PVS	1			1		
SVS						
Gesamtzahl	13	11	6	1	7	3

Legende: PS: Pulmonalarterienstenose; CoA: Aortenisthmusstenose; PDA: Ductus arteriosus; PVS: Pulmonalvenenstenose; SVS: Systemvenenstenose

Tabelle 21: Ursachen für den Ausschluß von Stents aus der klinischen Nachbeobachtung

Anzahl der Stents: n = 67	Verstorben	operativ entfernt	Spontanverschluß geplant	Spontanverschluß nicht geplant	Operativer Verschluß	verzogen
PS	4	10				
CoA	2	5				
PDA	9		7		17	5
PVS	7			1		
SVS						
Gesamtzahl	22	15	7	1	17	5

Legende: PS: Pulmonalarterienstenose; CoA: Aortenisthmusstenose; PDA: Ductus arteriosus; PVS: Pulmonalvenenstenose; SVS: Systemvenenstenose

Mit diesen beiden Tabellen korrespondieren zwei weitere Tabellen, Tabelle 22 und Tabelle 23. In Tabelle 22 werden Patienten vorgestellt, die sich in der weiteren klinischen Nachbeobachtung befinden. Es werden die einzelnen zugrundeliegenden Diagnosen dem bisherigen und weiteren Verlauf der implantierten Stents gegenübergestellt. In Tabelle 23 sind diese Verläufe auf die Stents direkt bezogen.

Tabelle 22: Bisheriger und geplanter Verlauf für Patienten, bei denen Stents in verschiedene Läsionen implantiert wurden und sich weiterhin in klinischer Nachbeobachtung befinden

Anzahl der Patienten n = 62	Verbleib im Körper sicher	Verbleib im Körper fraglich	Operative Entfernung geplant	Operativer Verschluß geplant	Embolisiert im Körper belassen
PS	20	6	2		1
CoA	13	2	2		
PDA				2	1
PVS		1			
SVS	12				(1)
gesamt	45	9	4	2	2

Legende: PS: Pulmonalarterienstenose; CoA: Aortenisthmusstenose; PDA: Ductus arteriosus; PVS: Pulmonalvenenstenose; SVS: Systemvenenstenose

Tabelle 23: Bisheriger und geplanter Verlauf der Stents, die in unterschiedliche Läsionen implantiert wurden

Anzahl der Stents n = 82	Verbleib im Körper sicher	Verbleib im Körper fraglich	Operative Entfernung geplant	Operativer Verschluß geplant	Embolisiert im Körper belassen
PS	32	8	4		1
CoA	14	2	3		
PDA				2	2
PVS		1			
SVS	12				1
gesamt	58	11	7	2	4

Legende: PS: Pulmonalarterienstenose; CoA: Aortenisthmusstenose; PDA: Ductus arteriosus; PVS: Pulmonalvenenstenose; SVS: Systemvenenstenose

Von den verbleibenden 82 Stents bei 62 Patienten in der Nachbeobachtung sind 4 Stents während und nach der Implantation embolisiert und befinden sich in einem rechten Ventrikel (n=1), einer linken Pulmonalarterie (n=2) und einer rechten Pulmonalarterie (n=1). Zwei Kinder mit ductusabhängigen Vitien, bei denen der Ductus durch jeweils einen Stent versorgt worden war, werden in naher Zukunft eine Glenn Operation und Ligatur dieser Stents erfahren. Zwei Säuglinge und Kleinkinder mit hypoplastischen zentralen Lungengefäßen wurden durch vier palliativ eingesetzten Stents behandelt und erwarten korrigierende chirurgische Eingriffe. Ein früh post-operativ, palliativ in eine Aorten Anastomose implantierter Koronarstent wird nach seiner maximalen Dilatation chirurgisch entfernt werden müssen. Zwei Stents, die bei einem Kind in Anastomosenstenosen distal und proximal einer chirurgisch implantierten Rohrprothese in Aortenposition eingesetzt wurden, sind zwar theoretisch ausreichend dem Wachstum des Patienten entsprechend nachdilatierbar, dies gilt jedoch nicht für die Rohrprothese selbst, die in nächster Zukunft ersetzt werden muß.

Von den verbleibenden 69 Stents, die für einen dauerhaften Verbleib geplant sind, verfügen die Mehrzahl (n = 58) über ein ausreichendes Potential, dem Körperwachstum der Patienten entsprechend durch Überdilatationen angepaßt zu werden. Bei diesen Stents ist ein lebenslanger Verbleib in den Läsionen geplant und zu erwarten.

Bei 10 Stents ist die potentielle Überdehnbarkeit möglicherweise nicht ausreichend, um den erforderlichen Durchmesser der betroffenen Gefäßen bis zum Abschluß des individuellen Größenwachstums zu gewährleisten. Es handelt sich um 8 P104 Palmaz Stents mit einem maximalen Durchmesser von 14 mm, einem Corinthian Stent mit einem maximalen Durchmesser von 13 mm und einem Palmaz Koronarstent, der bereits zu seinem maximalen Durchmesser von 6 mm aufgedehnt wurde. Diese 10 Stents wurden bei 8 Kindern mit peripheren Pulmonalstenosen (n=6), Aortenisthmusstenosen (n=1) und einer Pulmonalvenenstenose implantiert. Das Alter dieser Kinder war zum Zeitpunkt der Implantation 2 Monate bis 2 Jahre, im Mittel 0,78 Jahre; das Körpergewicht betrug 3,2 kg bis 8,9 kg, im Mittel 6,1 kg. Bei diesen Patienten war aus technischen und anatomischen Gründen eine Implantation größerer Stents nicht durchführbar. Sollten nach Redilatationen bis zum maximalen Stentdurchmesser hämodynamisch relevante Restenosen verbleiben, die chirurgische Explantation notwendig erscheinen lassen, muß hier eher von mittel – bis langfristigen Palliationen als von kurativen Therapien gesprochen werden.

Einen wichtigen Gesichtspunkt in der Beurteilung des weiteren Schicksals der Stents nach ihrer Implantation stellt die Unterscheidung in palliative und kurative Stent Implantation dar. Diese unterscheiden sich nicht nur hinsichtlich ihrer Indikation und der Auswahl verschiedener Stenttypen sondern auch grundsätzlich hinsichtlich ihres weiteren geplanten Verlaufes.

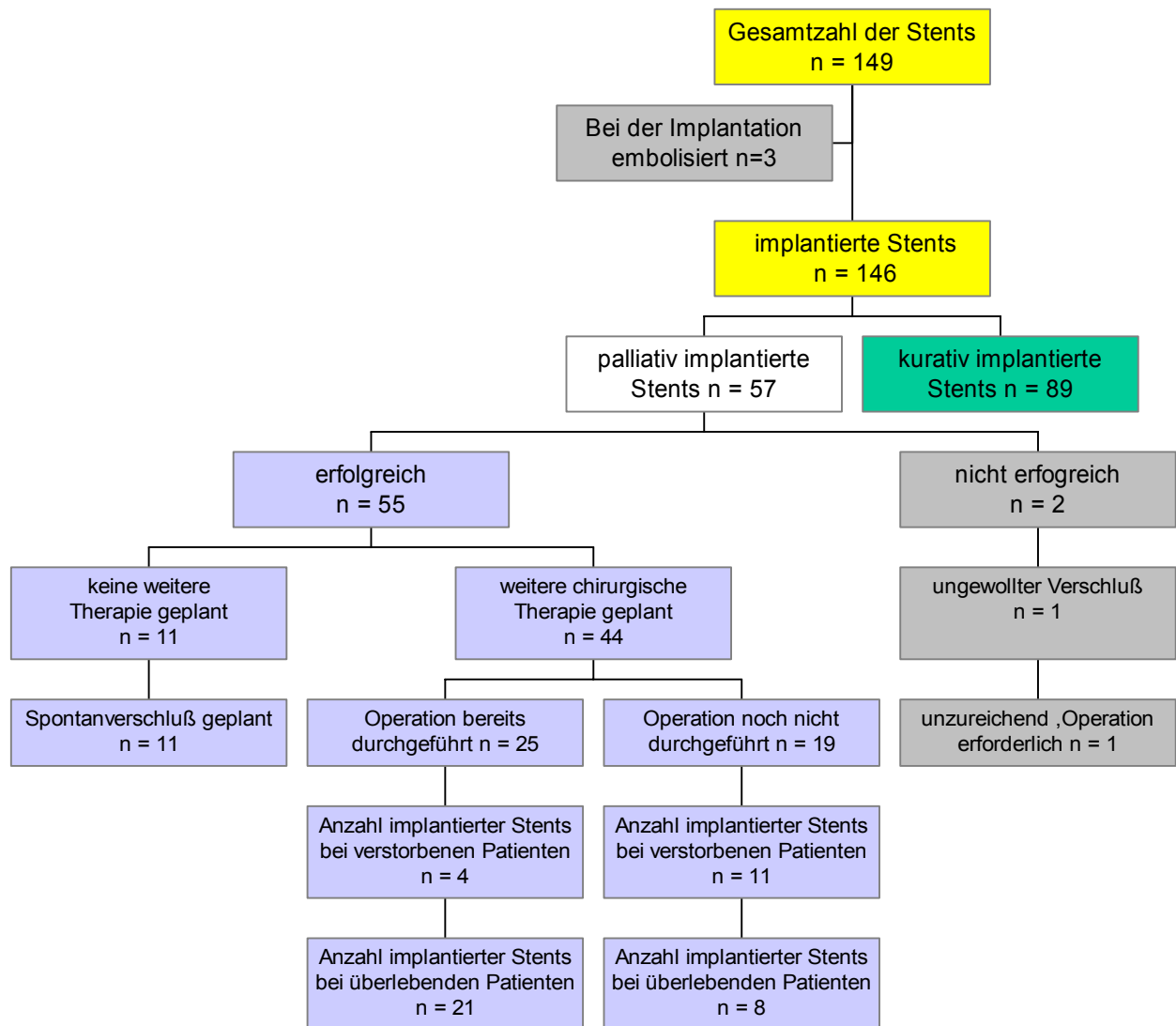
Die Auswahl der Stenttypen bei einer kurativen Indikation richtet sich in hohem Maße nach dem erwarteten individuellen Körperwachstum der Patienten und dem erwarteten Enddurchmesser des „gestenteten“ Gefäßes ab. Dieses muß bei der Planung einer kurativen Stent Implantation hinsichtlich der stentspezifischen Redilatationsmöglichkeit einkalkuliert werden. Im Gegensatz hierzu spielt bei palliativ implantierten Stents die Auswahl der Stents bezüglich einer potentiellen Überdilatierbarkeit eine zu vernachlässigende Rolle. Der weitere Verlauf dieser Stents ist durch die unterschiedlichen Möglichkeiten geprägt, sie bei einem Übergang von dem palliativen zu einem weiterführenden Therapieschritt funktionell auszuschalten.

Stents, die zur vorübergehenden Sicherstellung eines Gefäßes (Ductus arteriosus) implantiert wurden, und diese Gefäße nach weiterführender Therapie funktionell nicht mehr benötigt werden, können ligiert und im Körper belassen werden. In einigen Fällen konnte hier auch ein Spontanverschluß beobachtet werden, der in aller Regel dann eintrat, wenn durch eine schrittweise günstige Veränderung der hämodynamischen Voraussetzungen der Ductus als

zusätzliches Versorgungsgefäß nicht mehr benötigt wurde. Bei palliativer Stent Implantation in solche Gefäße, die zur Aufrechterhaltung der Körperzirkulation lebenslang benötigt werden, ist eine Zerstörung oder Entfernung dieser Stents bei einem weiterführenden chirurgischen Therapieschritt notwendig.

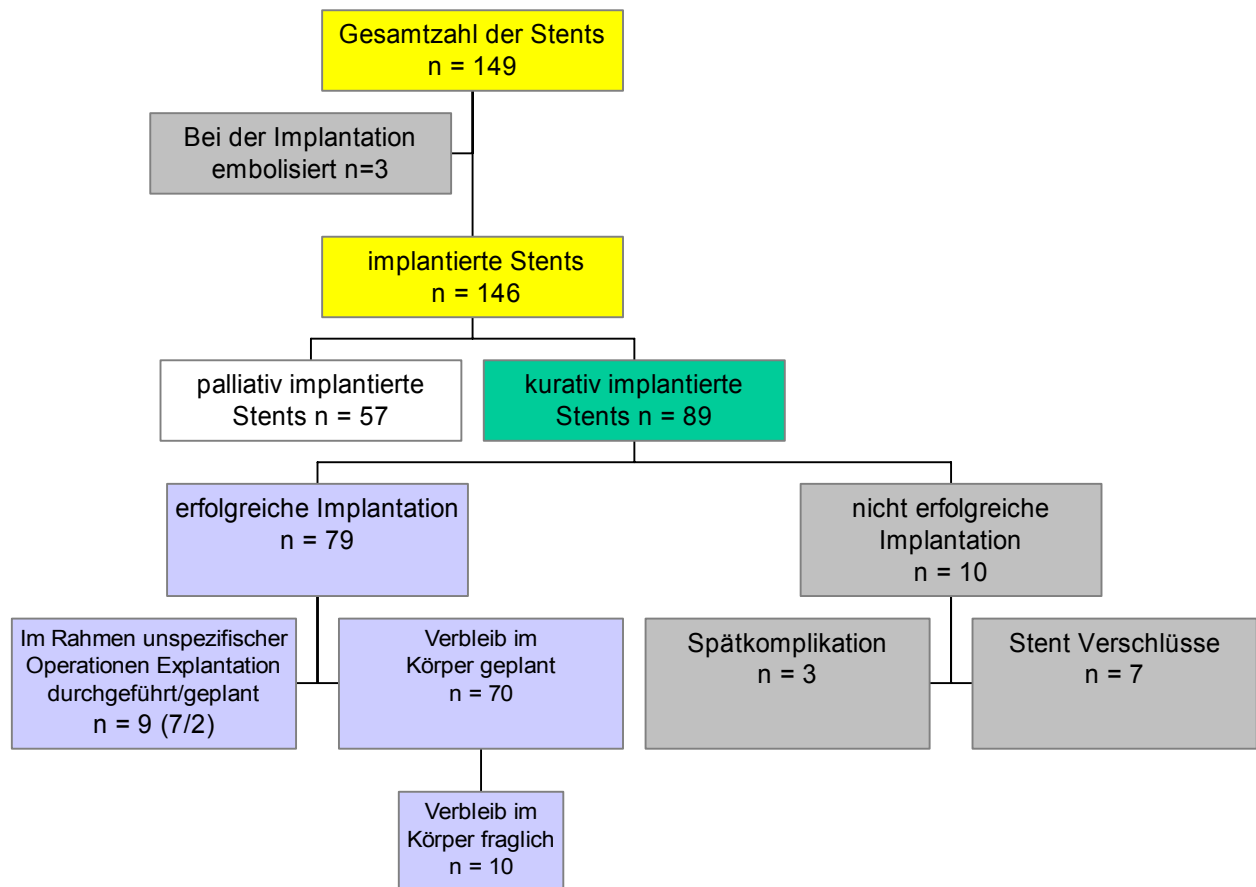
Die folgenden beiden Schemata unterscheiden palliativ implantierte Stents von den kurativ eingesetzten Stents.

Palliativ implantierte Stents

**Schema 1:**

Schema 1 enthält eine zusammenfassende Darstellung des bisherigen und geplanten Verlaufs der palliativ implantierten Stents.

Kurative Stents Implantationen

**Schema 2:**

Schema 2 stellt den bisherigen und geplanten Verlauf der kurativ implantierten Stents zusammenfassend dar.

5. Diskussion

5.1. Stents bei angeborenen Herzfehlern

Angeborene oder erworbene Gefäßstenosen und Gefäßhypoplasien sind bei Patienten mit angeborenen Herzfehlern häufig ausschlaggebend für den Erfolg therapeutischer Maßnahmen und die langfristige Prognose. Chirurgische Gefäßerweiterungen gehen nicht selten mit Restenosierungen einher. Besonders Reoperationen sind mit einem hohen Risiko und einer hohen Morbidität für den Patienten verbunden. Die Stenosen liegen oft tief im Brustraum und schwierig für den Chirurgen zu erreichen. Stenosen im Bereich der linken Pulmonalarterie liegen nah im Gebiet des Hilus, Stenosen der rechten Pulmonalarterie sind häufig hinter der Aorta gelegen und Vena cava Obstruktionen, zum Beispiel nach atrialer Switch Operation, sind oft in Narbengewebe eingebettet. Die chirurgische Behandlung von Restenosen sind zudem aufgrund der zuvor durchgeführten Thorakotomien, des Vorhandenseins von Narbengewebe und eines hohen Blutungsrisikos erschwert (14). Die Persistenz der ursprünglichen Stenose oder Restenosen sind nach operativen Revisionen daher nicht selten (145, 180, 196). Alternativ zu chirurgischen Gefäßerweiterungen stehen derzeit Ballondilatationen und Stent Implantationen als interventionelle Maßnahmen zur Erweiterung von Gefäßverengungen zur Verfügung.

Sos et al. (175) beschrieb 1979 die transcutane Ballonangioplastie einer Isthmusstenose post mortem. Der Mechanismus der Ballondilatation beruht auf einer Verletzung der Intima und Media. Dieser wurde bei histologischen in vitro Studien (74, 102) und durch Ultraschalluntersuchungen in vivo (67, 84) bestätigt. Auf diese Dilatationsversuche an chirurgisch exzidierten Präparaten von Isthmusstenosen folgten in den Jahren 1981 und 1982 Veröffentlichungen über tierexperimentelle Untersuchungen von Ballondilatationen bei Isthmusstenosen und pulmonalarteriellen Bifurkationsstenosen von Lock et al. (99, 100). Schon kurz darauf wurden Ballondilatationen von Gefäßstenosen in der Routine zur Therapie von Gefäßstenosen bei Patienten mit angeborenen Herzfehlern durchgeführt. Es zeigte sich jedoch, dass diese Methode mit einer nicht unerheblichen Restenoserate einher geht. Diese wurde in der folgenden Zeit von vielen Autoren sowohl nach Dilatation pulmonalarterieller Stenosen als auch im Aortenisthmusbereich zwischen 25% und 40% angegebenen und steigt

bei nativen Isthmusstenosen von Neugeborenen und Säuglingen bis auf 85% an. Die Ursache für die altersabhängige hohe Restenoserate von Isthmusstenosen scheint in dem kontraktile Ductusgewebe zu liegen. Für die übrigen Restenosen werden rigide Gewebe der Läsionen, Gefäß „Kinking“ im Bereich der Stenose und insbesondere die elastischen Rückstellkräfte der Gefäße verantwortlich gemacht (78, 85, 147, 158, 200). Die Wahl der Größe des Ballondurchmessers ist zudem durch die möglichen Komplikationen wie Gefäßruptur und Aneurysmabildung, die diese Methode mit sich bringt, limitiert. Zudem ist es nicht möglich, das Ausmaß der Verletzung gezielt auf die Intima und Media zu begrenzen. Anders argumentiert ist es unmöglich, eine Verletzung der Adventitia und damit eine Gefäßruptur kontrolliert zu vermeiden. Ein „sicherer“ Ballondurchmesser kann für Dilatationen nicht definiert werden. Das heißt, dass das Risiko der Ausbildung von Aneurysmen oder eines letztlich lebensbedrohlichen Gefäßeinrisses bei Ballondilatationen nicht mit Sicherheit ausgeschlossen werden kann (13, 42, 50, 92, 103, 110, 121). Überdimensionierte Ballondurchmesser zur Verringerung potentieller Restenosen verbieten sich aus diesem Grund. Im Gegensatz hierzu hat die Stent Implantation den theoretischen Vorteil, dass eine Dilatation über den gewünschten Durchmesser nicht erforderlich ist, um den gewünschten Erfolg zu erreichen.

Eine experimentelle Arbeit von Mullins et al (125), der die Technik der Stent Implantationen in Pulmonalarterien und Systemvenen demonstrierte, wurde 1988 veröffentlicht. Die ersten Stent Implantationen bei Patienten mit Gefäßstenosen im Rahmen angeborener Herzfehler wurden 1991 von O’Laughlin et al publiziert (129). Bei dieser ersten Veröffentlichung über Stent Implantationen bei insgesamt 30 Patienten mit angeborenen Herzfehlern wurde bereits ein großes Spektrum verschiedener Indikationen bei diesen Patienten aufgeführt. Trotzdem wurden Stent Implantationen bei Patienten mit angeborenen Herzfehlern in den folgenden Jahren nur in sehr vorsichtigen Schritten durchgeführt und veröffentlicht. In kleineren Studien wurden zuerst ältere Kinder und Jugendliche mit Pulmonalarterienstenosen und Systemvenenstenosen behandelt. Es folgten Implantationen in postoperative Isthmusstenosen und schließlich native Isthmusstenosen bis hin zu Studien über Stent Implantationen in den Ductus arteriosus (165). Mittlerweile wurden, motiviert durch die zunehmende Anzahl von Stent Implantation bei jüngeren Kindern, Untersuchungen im Tiermodell über Redilatationen veröffentlicht und diese auch bei Patienten durchgeführt.

In der vorliegenden Arbeit wird ein weites Spektrum unterschiedlicher Indikationen für Stent Implantationen bei Kindern mit Gefäßstenosen vorgestellt. Die Effektivität dieser Methode wird anhand der akuten Zunahme des Gefäßdurchmessers beurteilt. Während mittelfristiger Verlaufsbeobachtungen werden unterschiedliche Ursachen für Restenosierungen und deren interventionelle Behandlungsmöglichkeiten respektive die in der Methode liegenden Limitationen aufgezeigt.

Ein Vergleich zwischen Stent-Implantationen und Ballondilatationen oder chirurgischen Eingriffen wird in dieser Studie nicht geführt, zumal bei vielen Patienten die Stents in Restenosen nach vorangegangenen Ballondilatationen oder Operationen implantiert wurden. Gerade operative Restenosen sind chirurgisch oft technisch schwierig und damit mit einem erhöhten Risiko verbunden.

Bei den Patienten, bei denen Stent Implantationen im Rahmen einer kombiniert chirurgisch/interventionellen Therapiestrategie durchgeführt wurden, konnte das Ziel, die Anzahl operativer Schritte zu reduzieren, erreicht werden. Es handelt sich vornehmlich um die Stent Implantationen in den Ductus arteriosus und in die obere Hohlvene nach vorangegangenem chirurgischem Banding. Besonders in diesen Fällen erscheint eine vergleichende Betrachtung mit operativen Verfahren nicht sinnvoll.

Aufgrund der großen Anzahl der verschiedenen zugrundeliegenden Herzfehler und der Indikationen für die Stent Implantationen werden die Ergebnisse der einzelnen Patientengruppen getrennt diskutiert.

5.2. Stents in Pulmonalarterienstenosen

Ballondilatationen zur interventionellen Therapie von Gefäßstenosen bei Patienten mit angeborenen Herzfehlern wurden erstmals an Pulmonalarterienstenosen durchgeführt (104, 152). Es zeigte sich jedoch, dass aufgrund der elastischen Rückstellkräfte der stenosierten Gefäße oder durch Narbengewebe, das durch die Gefäßverletzung während der Dilatation entstanden war, der Dilatationserfolg durch eine relativ hohe Restenoserate eingeschränkt war. Der Gebrauch überdimensionierter Ballondurchmesser zur Verbesserung der Dilatationsergebnisse verbietet sich jedoch durch die Gefahr einer möglichen Gefäßruptur (14). Die Implantation von Gefäßstützen erschien in ihrem theoretischen Ansatz folgerichtig.

Pulmonalarterienstenosen sind nach der ersten Veröffentlichung über Stent-Implantationen bei angeborenen Herzfehlern von O’Laughlin (129) das häufigste Anwendungsgebiet für diese Methode (55, 83, 124, 130, 168). Dies erklärt sich insbesondere durch die wenig befriedigenden chirurgischen Ergebnisse bei der Behandlung dieser Läsionen und den dadurch entstandenen Zuspruch auch seitens der Chirurgen (114, 145, 151, 180, 196).

Bifukationsstenosen der Pulmonalarterie stellen hier ein herausragendes Beispiel dar. Diese können isoliert oder in Kombination mit anderen Anomalien wie dem Williams Syndrom (195), dem Alagille Syndrom (4), dem Noonan Syndrom (128) oder der Rötelnembryopathie (160) auftreten. Im Rahmen angeborener Herzfehler werden Pulmonalarterienstenosen und Pulmonalarterienhypoplasien häufig im Zusammenhang mit dem Formenkreis der Fallotschen Tetralogie gesehen. Diese sind nicht selten so stark ausgeprägt, dass sie schon in der Neugeborenenperiode eine zusätzliche Quelle der Blutversorgung benötigen, sei es durch die chirurgische Anlage eines aorto-pulmonalen Shunts oder durch die palliative Implantation eines Stents in den rechtsventrikulären Ausflußtrakt oder den Ductus arteriosus (69, 70, 165). Einengungen von Pulmonalarterien treten aber auch als Folge chirurgischer Eingriffe wie der Anlage eines solchen Shunts (51, 174, 179) oder der operativen Korrektur von Herzfehlern wie der Fallotschen Tetralogie häufig auf. Diese können auf dem Boden von Gefäßhypoplasien entstanden sein oder durch postoperative Gefäßverziehungen und Narbengewebe provoziert sein (145, 160, 180, 196). Insbesondere bei Herzfehlern wie der Fallotschen Tetralogie und ihren Variationen können die Auswirkungen von Pulmonalarterienstenosen oder Stenosen von Conduits zwischen dem rechten Ventrikel und der Pulmonalarterie zu einer verminderten Durchblutung der Arteria pulmonalis und einer Volumenbelastung (Pulmonalinsuffizienz) sowie Druckbelastung des rechten Ventrikels führen (58). Zudem kann die Leistungsfähigkeit der Patienten durch ein Mißverhältnis von Ventilation und Perfusion mit Verminderung der Perfusion und Erhöhung des ventilatorischen Totraumes beeinträchtigt sein (14).

Ein weiteres wichtiges Anwendungsgebiet stellen pulmonalarterielle Stenosen bei Patienten nach operativer Anlage einer Fontanzirkulation dar. Diese Patienten haben eine „passive“ Lungendurchblutung und sind in besonderem Maße auf einen ungehinderten Fluß ihrer pulmonalarteriellen Zirkulation angewiesen (18, 27, 96, 114, 119).

In dieser Studie werden 59 Stent-Implantationen bei 38 Patienten mit pulmonalarteriellen Stenosen oder Homograft Obstruktionen zwischen dem rechten Ventrikel und der Pulmonalarterie vorgestellt. Die meisten Stent-Implantationen (39/59; 66%) erfolgten bei Patienten mit Fallotscher Tetralogie mit oder ohne Pulmonalatresie oder komplexen Vitien

mit Pulmonalatresie. Zehn Stents (17%) wurden bei Patienten mit bidirektionalen Glenn-Anastomen oder nach Fontanzirkulation implantiert. Das durchschnittliche Alter der Patienten lag mit 6,2 Jahren deutlich unterhalb des Alters der in vorangegangenen Studien behandelten Patienten (14, 83, 129, 130). Die von uns beschriebene Methode der Implantation, bei der auf die Benutzung eines „long sheaths“ seit 1998 verzichtet wurde, und die Stents lediglich über eine kurze Schleuse eingeführt wurden, führte zu einer Verkleinerung der benötigten Einführungssysteme von 10 bis 11 French auf 7 bis 8 French. Dadurch war es möglich, auch kleinere Kinder mit relativ großen Stents transcutan zu behandeln, ohne auf intraoperative Implantationsmethoden zurückgreifen zu müssen (81, 114).

Von den 58/59 erfolgreich implantierten Stents wurden 13 Stents palliativ eingesetzt. Bei vier Patienten mit hypoplastischen Pulmonalgefäßsystem wurden 7 Stents nach interventioneller Hochfrequenzeröffnung einer Pulmonalatresie oder nach Ballondilatation einer kritischen Pulmonalstenose in den rechtsventrikulären Ausflußtrakt und den Pulmonalisstamm implantiert. Eine palliative aortopulmonale Shunt-Operation konnte dadurch vermieden werden und damit die Gefahr postoperativer Narbenstenosen oder Gefäßdistorsionen (145, 160, 180, 196). Diese Methode erscheint besonders elegant, da die zusätzliche Quelle der Lungenperfusion an der dafür vorgesehenen anatomischen Stelle, dem rechtsventrikulären Ausflußtrakt, geschaffen wird (69, 70, 165).

Stent-Implantation in stenosierte und verkalkte Conduits zwischen dem rechten Ventrikel und der Pulmonalarterie dienen lediglich einer Verzögerung eines chirurgischen Conduit-Wechsels (8, 57, 76, 127, 142) und sind daher auch als palliative Eingriffe zu verstehen. In der hier beschriebenen Patientengruppe wurden ein knapp dreijähriger Patient und ein erwachsener Patient mit Homograftobstruktion behandelt. Bei dem Erwachsenen waren letztlich drei ineinander implantierte Stents notwendig, um Verkalkungen innerhalb und außerhalb des Conduits aufzuweiten und eine dauerhafte Druckentlastung des rechten Ventrikels zu erreichen. Alle Stents wurden hierbei mit einem maximalen Inflationsdruck der Dilatationsballons implantiert. Bei dem jüngeren Patienten war ein einzelner Stent ausreichend, um den rechten Ventrikel suffizient zu entlasten.

Zwei Stents wurden in nicht stenotische, hypoplastische Pulmonalarterien bei einem Säugling nach operativer Korrektur eines Truncus arteriosus communis implantiert. Der Patient entwickelte aufgrund stark hypoplastischer Pulmonalgefäße post-operativ ausgeprägte Zeichen der rechtsventrikulären Dekompensation. Die geringe Gefäßgröße der Pulmonalarterien zwang zu einer Implantation relativ kleiner Stents, die nur auf einen maximalen Durchmesser von circa 13 mm überdilatable sind und somit voraussichtlich im

Schulkindesalter chirurgisch revidiert werden müssen. Die Stents wurden auf ein 2,5faches der linken und rechten Pulmonalarterie dilatiert und das Kind konnte nach Normalisierung der rechtsventrikulären Funktion nach Hause entlassen werden. Inwieweit eine einfache Vergrößerung der zentralen Gefäßdurchmesser von hypoplastisch angelegten Pulmonalarterien die weitere Prognose dieser Patienten dauerhaft positiv beeinflusst, müssen weitere Untersuchungen zeigen.

Bei den 47/48 erfolgreich kurativ implantierten Stents in periphere Pulmonalstenosen konnte eine effektive Größenzunahme der Gefäßeinengungen nach frustraner Ballondilatation erreicht werden. Im Gegensatz zu früheren Veröffentlichungen (14, 130) wurden die Stents hierbei so kurz wie möglich gewählt, um die Länge des verengten Gefäßes gerade abzudecken (Bild Nr. 20).

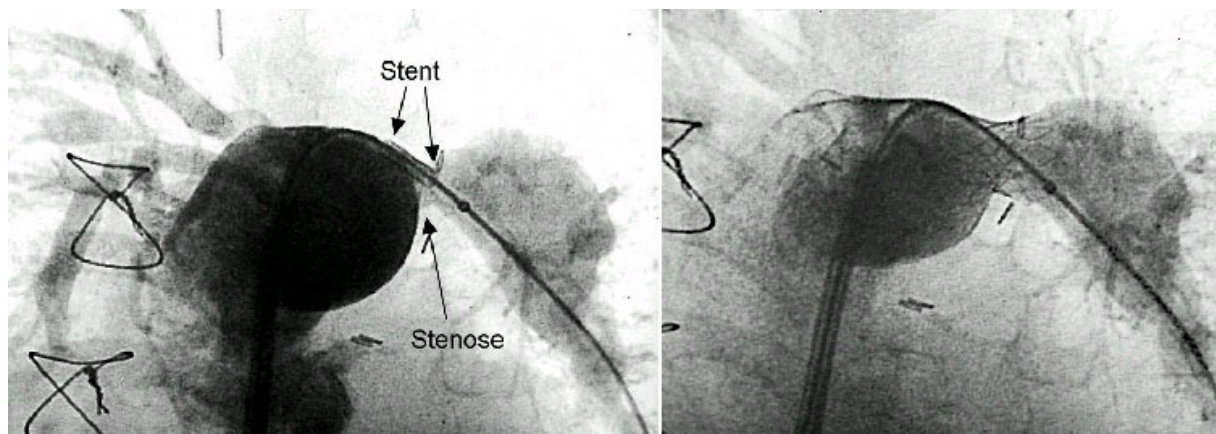


Abb. 20: Implantation eines möglichst kurzen P 128 Stents in eine umschriebene linksseitige Pulmonalarterienstenose

Dies hat den Vorteil, dass die Menge an Fremdmaterial auf ein Minimum reduziert werden kann und ein Hineinragen in den Hauptstamm der Arteria pulmonalis bei beidseitigen Bifurkationsstenosen weitgehend verhindert wird. Bei einer notwendigen Stent-Implantation in beide Pulmonalabgänge wird somit vermieden, dass nach der Implantation des ersten Stents der Zugang zu der kontralateralen Stenose behindert wird (130). Der Nachteil in der Auswahl möglichst kurzer Stents liegt in dem theoretisch höheren Risiko einer Fehlpositionierung und Stent Dislokation. Diese Komplikationen wurden nicht beobachtet.

Während einer Nachbeobachtungszeit von einem Monat bis 6,9 Jahren starben 2 der 38 Patienten unabhängig von dem interventionellen Eingriff. Bei ihnen wurden insgesamt vier Stents implantiert. Von den verbleibenden 54 erfolgreich implantierten Stents wurden 10 chirurgisch entfernt. 8/10 Stents wurden während einer Homograft-Implantation oder eines Homograft Wechsels entfernt, ein Stent wurde im Rahmen einer Herztransplantation entnommen. Bei dem letzten Patienten zeigte sich bei einer elektiven Katheteruntersuchung 4 Monate nach Implantation eines Stents in ein verengtes Homograft zwischen dem rechten Ventrikel und der Pulmonalarterie ventral am cranialen Stentende ein kleines Aneurysma (Bild Nr. 14). Anstelle einer geplanten Redilatation wurde ein chirurgischer Homograftwechsel vorgenommen. Der Grund für die Ausbildung dieses Aneurysmas bleibt unklar. Der Stent reichte weder in den muskulären Anteil des rechtsventrikulären Ausflußtraktes, noch wurde er bei seiner Implantation über den Durchmesser des Homografts dilatiert (142).

Invasive Nachuntersuchungen an 44 Stents hatten insgesamt 44 Redilatationen an 31 Stents zur Folge. 9/31 Stents wurden zweimal redilatiert, 4/9 Stents dreimal (83, 184). Redilatationen wurden durchgeführt, um die Stents dem Größenwachstum der Patienten anzupassen (52%), In-Stent Stenosen aufgrund von Intima-Proliferation zu therapieren (18%) und Restenosen, die durch Kompressionen durch die Stents umgebendes rigides Gewebe entstanden waren, zu erweitern (30%). Bei letztgenannten waren häufig erneute Stent-Implantationen notwendig, um den von außen die Stents komprimierenden Strukturen ausreichend entgegenzuwirken. Bei einem erwachsenen Patienten mit Homograft-Obstruktion waren drei ineinander implantierte Stents notwendig, um eine ausreichend Druckentlastung des rechten Ventrikels zu erreichen. Während der letzten Stent-Implantation zeigte sich der äußere, zuerst implantierte Stent in seiner Längsrichtung gebrochen (142). Die beiden anderen Stents verhinderten jedoch erfolgreich einen Kollaps des gebrochenen Stents und damit eine Restenose im Conduit. Die Ursache für die Stentfraktur könnte in der Kontraktion des Herzens liegen, der dieser Stent ausgesetzt war. Ein weitere Erklärungsmöglichkeit liegt in den mehrmaligen Dilatationen mit Hochdruckballons (77, 127, 130, 131, 142). Die Durchmesser der Stents entsprachen hierbei, ähnlich wie bei den Redilatationen von Stents in Aortenposition, den Durchmessern der verengten Gefäße.

Im Gegensatz hierzu wurde der Durchmesser der Ballons bei den Redilatationen aufgrund von Intima Proliferationen oder zu Größenanpassung der Stents aggressiver gewählt. Hier wurden Ballons mit einem circa 25% größeren Durchmesser als der Durchmesser des „gestenteten“ Gefäßes verwendet, um besonders bei hypoplastischen Lungengefäßen deren Wachstum zu provozieren und die Zahl der notwendigen Dilatationen während des Wachstums der Patienten zu begrenzen. Zu diesem Vorgehen waren wir ermutigt, da Gefäßdissektionen im Bereich der Pulmonalarterien in der Literatur bisher nur vereinzelt (14) und nicht wie bei den Aortenisthmusstenosen als gravierende Komplikation beschrieben wurden (29).

Intima Proliferationen bei Stents in Pulmonalarterien sind selten beschrieben (55, 83, 130). Hierbei handelt es sich zumeist lediglich um eine leichte Verdickung der Neointima auf 1 bis 2 Millimeter. Die Ursachen sind bisher nicht völlig geklärt. Bei den hier vorgestellten Patienten fiel auf, dass Intima Proliferationen nur bei Stents, die in der linken Arteria pulmonalis platziert waren, gesehen wurden (Bild Nr. 21).

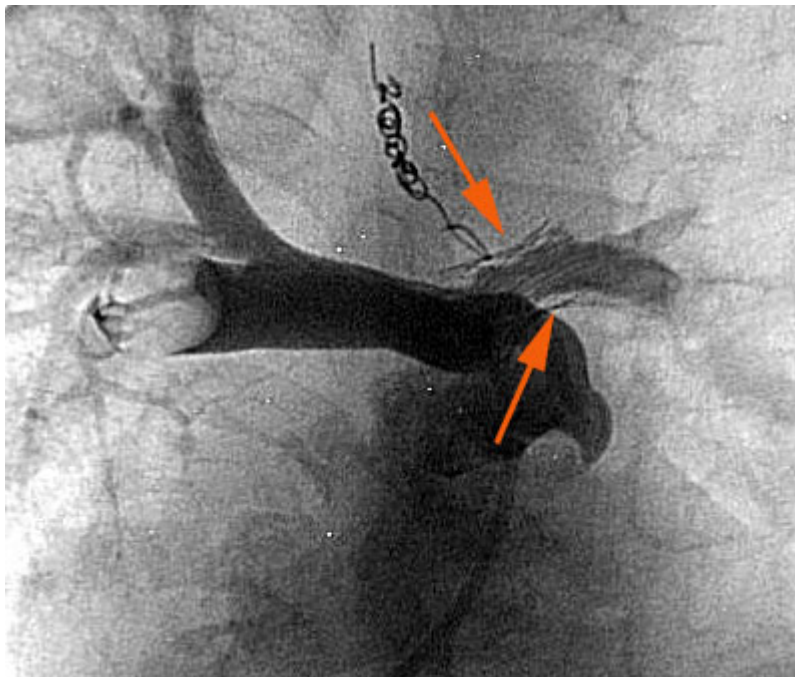


Abb. 21: Intima-Proliferation 8 Monate nach Stent-Implantation in eine linksseitige Pulmonalarterienstenose

Dies konnte auf die Anwesenheit versprengten Ductusgewebes zurückzuführen sein (132, 165). Diese Theorie wurde durch Beobachtungen an einem rechtsseitigem Stent bei einem Patienten nach Waterston Shunt in Frage gestellt. Der Stent wurde in eine rechtsseitige Pulmonalstenose, die durch die Waterston Anastomose verursacht wurde, implantiert. Bei der invasiven Kontrolluntersuchung zwei Jahre nach Stent-Implantation fiel zum einen eine ausgeprägte Intima-Proliferation in diesem Stent auf, die zu einer erheblichen Restenose geführt hatte. Zudem kam jedoch ein jetförmiger Restshunt des Waterston-Shuntes zur Darstellung, der proximal des Stent lokalisiert und orthograd auf das Stentlumen gerichtet war (Bild Nr. 15 und 16). Dies brachte eine Theorie näher, nach der Intima-Proliferationen in Stents mit Flußturbulenzen einher gehen (199). Der relativ akute Winkel des Abganges der linken Pulmonalarterie im Vergleich zum rechtsseitigen Abgang vom Pulmonalarterienstamm könnte demnach die Intima-Proliferationen von linksseitigen Stents in Pulmonalisposition ebenfalls erklären.

Bei dem Patienten mit dem Rest-Waterston-Shunt zeigte sich zudem ein Verschluß der distal des verengten Stentes abgehenden Oberlappenarterie. Diese wurde während dieser Reintervention, bei der eine Ballondilatation des verengten Stents durchgeführt und ein zweiter Stent in die rechte Pulmonalarterie implantiert wurde, rekanalisiert und ebenfalls durch die Implantation eines Stents versorgt.

Bei 6 Kindern wurden 8 P104 oder Corinthian Stents implantiert, deren maximaler Durchmesser 14, respektive 13 mm beträgt. Ob diese maximalen Stentdurchmesser in peripheren Pulmonalstenosen nach Abschluß des Körperwachstums der Patienten ausreichen oder diese Stents im jugendlichen Alter chirurgisch entfernt werden müssen, hängt von den weiteren Untersuchungen ab und stellt einen möglichen Nachteil der Implantation solcher Stents im Kindesalter dar.

5.3. Stents in Aortenisthmusstenosen

5.3.1. Kurative Stent-Implantation in Aortenisthmusstenosen

Die Behandlungsmethoden der Aortenisthmusstenosen variieren zwischen Ballondilatation, Stent Implantation und unterschiedlichen operativen Verfahren. Jede dieser Therapieformen ist mit verschiedenen spezifischen Komplikationen verbunden. Während die Ballondilatationen in circa 70% zu einem guten Therapieergebnis führen (10, 92), sind sie jedoch mit einem, wenn auch seltenen Risiko der Entstehung von Aneurysmen behaftet. In einer großen Studie, die Ballondilatationen bei über 900 Patienten mit Isthmusstenosen beschreibt (113), waren bei 25% der Patienten nur suboptimale Erfolge erzielt worden. Darunter zählen neben erhöhten Restgradienten auch schwere Komplikationen wie Tod des Patienten (0,7%), Aortendissektionen (0,7%) und cerebrale Insulte (0,6%). Diese Risiken mögen bei der Implantation von Stents geringer sein, vorausgesetzt, die Stents werden bei ihrer Implantation nur auf einen Durchmesser, der unterhalb des Durchmessers der Aorta descendens liegt, dilatiert (29, 110).

Die erste operative Korrektur einer Aortenisthmusstenose erfolgte 1945 (36, 64). Aufgrund nicht unerheblicher Restenoseraten wurden nach der End-zu-End Anastomose (62) mit der „subclavian flap“ (189) Technik, der Patchplastik (186), der „extended“ End-zu-End Anastomose (32) und der End-zu-Seit Anastomose (144) weitere Operationsmethoden entwickelt. Bis heute zeigt sich in mehreren großen Studien, dass die Restenosierung bei der Resektion der Aortenisthmusstenose mittels Patchplastik am höchsten ist (144, 201). Insgesamt hat sich allerdings keine der verschiedenen Operationstechniken als die Methode der Wahl durchgesetzt. Hinsichtlich der Komplikationen weist die Ballonangioplastie bei nativen Isthmusstenosen, eine sachgemäße Durchführung und eine der Gefäßgröße entsprechenden Auswahl des Ballons vorausgesetzt, im Vergleich zu operativen Korrektur geringe Risiken auf. Eine der gefürchteten operativen Komplikationen liegt in einer durch zu lange Ischämiezeit hervorgerufenen Schädigung des Rückenmarkes mit nachfolgender Paraplegie (17, 167).

Die erste Stent-Implantation in eine Aortenisthmusstenose wurde 1991 von O’Laughlin bei einem erwachsenen Patienten beschrieben. Es folgten gezielte Versuche am Tiermodell (63, 123) in den Jahren 1993 und 1994. Die Anzahl der folgenden Veröffentlichungen und der

darin beschriebenen Stent-Implantationen im Isthmusbereich ist jedoch verglichen mit Stent-Implantationen im Lungengefäßsystem auffallend gering (181). Insgesamt wurden seit 1991 bis Ende 2000 lediglich von 77 Stent-Implantationen in Aortenisthmusstenosen berichtet (21, 43, 49, 66, 82, 97, 129, 140, 149, 150, 177, 178). Dies mag daran liegen, dass die verschiedenen operativen Verfahren zur Korrektur von Aortenisthmusstenosen, wenn auch mit unterschiedlichen Ergebnissen, weltweit als chirurgische Routineverfahren durchgeführt werden.

Eine weitere Ursache gibt möglicherweise eine Studie von Cheatham et al (29) wieder, bei der nach Stent-Implantation in den Aortenisthmus aufgrund zu groß gewählter Stentdurchmesser 13% der Patienten Aneurysmen entwickelten. Diese Arbeit unterstreicht die akute und chronische Gefahr von Gefäßdissektionen und Aneurysmen der Aorta, die von einer Auswahl zu großer Ballongrößen bei der Dilatation aber auch bei Stent-Implantation in diesem Bereich ausgeht.

Bei den Ergebnissen der hier vorliegenden Arbeit wird daher ein besonderer Wert auf die Größenverhältnisse zwischen den Stentdurchmessern und den Durchmessern der benachbarten Gefäßabschnitte gelegt. Die Durchmesser der Ballons, die bei der Implantation verwandt wurden, sind bei keinem Patienten größer gewählt als der Durchmesser der Aorta proximal oder distal der Stenose. In dieser Konsequenz kam es in unserer Serie von 17 nativen und postoperativen Isthmusstenosen, bei denen Stent Implantationen als kurative Therapie gewählt wurde, bei keinem der Patienten akut nach Stent-Implantation oder während der weiteren Nachbeobachtungszeit zu einer Ausbildung eines Aneurysmas oder zu einer Gefäßruptur. Eine akute, effektive Herabsetzung des Druckgradienten wurde hingegen bei allen Patienten erreicht. Zudem wurden schwer einstellbare Hypertonien nicht beobachtet. Lediglich bei zwei Patienten bestand ein „borderline“ Hypertonus, der durch eine einfache medikamentöse Therapie erfolgreich behandelt werden konnte. Im Vergleich mit allen bisherigen Studien aus der Literatur (21, 43, 49, 97, 110, 178, 181) ist das durchschnittliche Alter der hier vorgestellten Patienten von 7,4 Jahren sehr niedrig. Dies könnte die vergleichsweise geringe Inzidenz eines arteriellen Hypertonus erklären (198). Andererseits bedeuten Stent Implantationen im Kleinkindesalter regelmäßige Redilatationen der implantierten Stents bis ins junge Erwachsenenalter.

Redilatationen von implantierten Stents im Tiermodell brachten voneinander abweichende Ergebnisse. Morrow et al. (122) berichtet von der Redilatation von Stents bei fünf Tieren. Hierbei wurde beobachtet, dass die Media zwischen dem Metallgitter der Stents komprimiert

war, es jedoch zu keinen Dissektionen der Gefäße kam. Im Gegensatz hierzu wird von Mendelsohn et al. eine Aortenruptur während einer Redilatation bei zwei von sieben Tieren beschrieben (117). Weitere Untersuchungen am Tiermodell folgten (63, 123). Im Folgenden wurden Redilatationen erfolgreich bei Patienten durchgeführt (29, 83). Berichte von Aortenrupturen nach Stent Redilatationen im Aortenisthmus sind dem Autor nicht bekannt. Eine Therapiemöglichkeit dieser denkbaren Komplikation besteht im Einsatz von beschichteten, sogenannten „gecoverten“ Stents. Diese „gecoverten“ Stentgrafts wurden mehrfach zur Behandlung von abdominellen Aortenaneurysmen implantiert (15). Diese Stentgrafts waren während der von uns durchgeführten Redilatationen jederzeit verfügbar. Bei den hier vorgestellten Patienten wurden zwölf Redilatationen in der Nachbeobachtungszeit bei neun Kindern und zehn Stent komplikationslos durchgeführt. Hierbei wurden die Stents dem Gefäßdurchmesser und der Körpergröße entsprechend der Gewichtszunahme der jungen Patienten während der Nachbeobachtungszeit im Mittel um 10 - 30 % überdilatiert. Stenosen aufgrund von Intima-Proliferationen wurden im Aortenbereich nicht gesehen.

Ein eher theoretisches Problem nach Stent-Implantation in die Aorta könnte in einer Erhöhung des Gefäßwandwiderstands im Bereich des implantierten Stents bestehen, was eine Belastungshypertonie zur Folge haben könnte (198). Dieses Phänomen ist jedoch auch nach chirurgischen Eingriffen aufgrund von rigidem Narbengewebe oder Patchmaterial zu erwarten. Weitere theoretische Bedenken bestehen gegenüber möglichen Beeinträchtigungen des arteriellen Blutflusses von Seitenästen der Aorta wie der linken Arteria subclavia und Gefäßen, die das Rückenmark versorgen. Studien zu Stent-Implantationen im Koronargefäßsystem (164) haben gezeigt, dass Seitenäste die ihren Ursprung in den gestenteten Arealen hatten, offen blieben. Berichte über Beeinträchtigungen der Arteria subclavia (110) und von Gefäßen, die das Rückenmark versorgen, sind dem Autor nicht bekannt. Bei zwei der 17 Patienten dieser Studie wurde der Stent über den Abgang der linken Arteria subclavia implantiert. Bei beiden Patienten zeigte sich während eines Nachbeobachtungszeitraumes von 24 und 25 Monaten ein ungehinderter Fluß in diesen Gefäßen.

Diese Studie zeigt, dass die kurative Stent-Implantation in native oder postoperative Isthmusstenosen bei Kindern und Jugendlichen eine sichere und effektive Methode ist. Dieses Ergebnis deckt sich mit vielen bisher veröffentlichten Arbeiten (6, 21, 43, 49 66, 82, 97, 110, 113, 140, 178, 181). Das mittlere Alter und Gewicht der Patienten dieser Studie ist jedoch im

Vergleich mit anderen Autoren im Durchschnitt deutlich niedriger und schließt auch Säuglinge und Kleinkinder ein. Ausschlaggebend für die Durchführbarkeit einer Stent-Implantation ist die Größe des arteriellen Gefäßes, durch das der Stent eingeführt werden muß. Eine postinterventioneller Verschuß der Femoralarterie ist eine Komplikation, die, besonders bei jungen Patienten medikamentös oder chirurgisch in vielen Fällen nicht therapierbar ist (22) und bei einer kritischen Auswahl der Therapieform ins Kalkül gezogen werden muß. Bei zwei von 17 Patienten (11%), einem Säugling und einem Jugendlichen, kam es zu einem arteriellen Verschuß nach der Stent Implantation. Medikamentöse Heparin-gabe und der Versuch einer Lyse mit rTPA führten nicht zu einer Wiedereröffnung der verschlossenen Gefäße.

Auf der anderen Seite ist für einen lebenslangen Verbleib im Isthmus die Art und Größe der Stents ausschlaggebend. Bei eigenen in vitro Studien (Bild Nr. 10) zeigte sich, dass der P 128 Palmaz als kleinster Stent über ein ausreichendes Potential der Redilatation verfügt. Dieser Stent kann über eine 7 French arterielle Schleuse implantiert werden. Der jüngste Patient, bei dem ein solcher Stent implantiert wurde, war knapp 5 Monate alt und wog 7,5 Kg. Ein Verschuß der Arteria femoralis wurde bei diesem Patienten nach der Intervention nicht beobachtet. Bei drei der 17 Patienten werden die technischen Limitationen der Stent-Implantation in Aortenisthmusstenosen bei Kleinkindern offensichtlich. Sie verdeutlichen das Dilemma, auf der einen Seite Gefäßkomplikationen der iliofemorale Arterien möglichst gering zu halten und auf der anderen Seite eine langfristige nicht-operative Therapie anzubieten. Hier wurden 3 P 104 Stents über eine 6 French Schleuse bei Patienten mit einem Körpergewicht von 3,2 kg, 3,8 kg und 6,1 kg implantiert. Ungeachtet dessen können diese Stents jedoch nur bis zu einem maximalen Durchmesser von 14 mm dilatiert werden (Bild Nr. 11). Eines der Kinder befand sich in einem „low cardiac output“, so dass die Stent-Implantation einer chirurgischen Intervention vorgezogen wurde. Die beiden anderen Kinder hatten Begleithrztfehler, die zuvor chirurgisch korrigiert wurden. Beide hatten einen komplizierten postoperativen Verlauf und entwickelten eine Isthmusstenose einige Wochen nachdem sie nach Hause entlassen werden konnten. Sowohl die Eltern dieser Kinder als auch die Kardiochirurgen favorisierten zu diesem Zeitpunkt eine interventionelle Therapie.

Ein Stent dislozierte während einer Nachbeobachtungszeit von 4 Monaten aufgrund einer inkorrekten Positionierung während der Implantation und mußte chirurgisch entfernt werden. Bei den übrigen zwei Kindern ist eine chirurgische Intervention im jugendlichen Alter zu erwarten, wenn weitere Entwicklungen in der interventionellen Therapie keine Möglichkeiten

schaffen, diese Stents nach ihrer maximalen Dilatation in ihrer circumferenziellen Integrität zu zerstören und durch einen weiteren, größeren Stent zu stützen.

5.3.2. Palliative Stent-Implantation in Aortenisthmusstenosen

Im Gegensatz zu den kurativen Stent-Implantationen besteht bei palliativ implantierten Stents in Aortenposition kein Konflikt zwischen den zur Verfügung stehenden Stentmaterialien und dem Alter und Gewicht der Patienten. Hier wurden ausschließlich Koronarstents implantiert, die sich problemlos über eine 4 French Schleuse einführen lassen, einer Schleusengröße, die der einer diagnostischen Katheteruntersuchung im Neugeborenenalter entspricht. Im Vordergrund steht bei der Implantation eine akute Druckentlastung des vorgeschalteten Ventrikels und damit Stabilisierung der kritisch herzinsuffizienten Patienten. Eine begrenzte Überdilatierbarkeit der Koronarstents bis zu einem maximalen Durchmesser von 5 mm bei dem hier verwandten ACS Stent und 6 mm bei den Palmaz Stents läßt ein Größenwachstum der Patienten zumindest über einen Zeitraum von einigen Monaten zu. Zudem kommt es bei der maximalen Aufdehnung insbesondere der Palmaz Stents zu einer erheblichen Längenverkürzung der Stents von 7 mm auf 2,5 mm und in dessen Konsequenz zu einer Verkürzung des den Stent umgebenden Ductusgewebes. Das bedeutet, dass die Operation jenseits der Neugeborenenperiode bei einem kreislaufstabilen Säugling durchgeführt werden kann. Hierbei muß der Chirurg lediglich ein kurzes Aortensegment reseziieren. In den meisten Fällen ist zu erwarten, dass eine relativ schonende und effektive Operationsmethode wie die End-zu-End Anastomose möglich ist.

In einer 2001 veröffentlichten chirurgischen Studie zeigt Bacha et al. (12), dass die perioperative Mortalität bei Patienten unterhalb eines Körpergewichtes von 2 Kg, bei denen eine Korrektur einer Aortenisthmusstenose vorgenommen wurde während der letzten 10 Jahre deutlich von 10-25% (28, 94, 157) auf 5-10% gesenkt werden konnte. Dies schreibt er nicht nur einer verbesserten chirurgischen Technik und der perioperativen intensivmedizinischen Betreuung zu. Seine therapeutische Strategie besteht zudem in einer konsequenten präoperativen Stabilisierung kardial dekompensierter Patienten. Trotz dieses chirurgischen Erfolges berichtet er von einer durchschnittlich 40%igen Restenoserate, die sich bezogen auf die einzelnen Patienten umgekehrt proportional zum Körpergewicht verhält. Die hier vorgestellten palliativen Stent-Implantationen sind demnach nicht nur ein schonendes und

effektives interventionelles Verfahren. Die zugrundeliegende Philosophie entspricht vielmehr chirurgischem Denken und hilft, chirurgische Ergebnisse zu optimieren. Neu an dieser Strategie ist, dass nicht postoperative Restenosen interventionell behandelt werden sondern die kardiale Funktion und die anatomischen Verhältnisse von Risikopatienten prä-operativ gezielt verbessert werden.

Die hier vorgestellten 5 Patienten waren durch eine biventrikuläre Herzinsuffizienz akut gefährdet. Zwei der Patienten entwickelten früh postoperativ Anastomosenstenosen. Ein Patient zeigte unmittelbar nach Korrektur eines unterbrochenen Aortenbogens einen subtotalen Verschluss an der Anastomosenstelle. Eine Stent Implantation erfolgte nach Thoraxverschluss noch im Operationssaal mit Hilfe eines C-Bogens. Bei dem anderen Patienten entwickelte sich zwei Tage nach modifizierter Norwood-Operation eine schwere Restenose an der Anastomose, am ehesten hervorgerufen durch belassenes kontraktiles Ductusgewebe. Ein Peritonealdialysekatheter, der zuvor zur Behandlung einer Nierenversagens implantiert wurde, führte zu einer schweren Peritonitis, so dass eine operative Korrektur zu diesem Zeitpunkt nicht möglich war. Unmittelbar nach Stent-Implantation setzte spontan die Diurese wieder ein, und die Dialyse konnte beendet werden. Um eine Aortendissektion zu vermeiden, wurden die Stents mit einem Durchmesser dilatiert, der weniger als 50% des Durchmessers der Aorta descendens maß und deutlich unterhalb des Durchmessers des Aortenbogens lag. Dieser war bei allen Patienten mit Ausnahme des Kindes, bei dem eine Norwood-Operation durchgeführt wurde, hypoplastisch. Besonders bei den beiden früh postoperativ „gestenteten“ Patienten war der Ballondurchmesser unterdimensioniert, um eine Ruptur der Anastomosennaht zu vermeiden. Dies hätte den sofortigen Tod der Patienten zur Folge gehabt.

Ergebnisse der Ballondilatation von Isthmusstenosen im Neugeborenenalter sind zumeist unbefriedigend und mit einer hohen Restenoserate behaftet (115, 116, 133, 138, 146, 167). Eine palliativen Stent-Implantation in eine Isthmusstenose im Neugeborenenalter wurde hingegen bislang einmal in einer Fallbeschreibung veröffentlicht (52); früh postoperativ wurde eine Stent-Implantation in diesem Bereich nach Wissen des Autors noch nicht beschrieben. Diese Methode ist sicher und schnell durchführbar und führt zu einer sofortigen effektiven Druckentlastung der vorgeschalteten Ventrikel. Sie bietet insbesondere bei kritisch kranken Patienten eine Alternative zu einem risikoreichen operativen Eingriff. Eine operative

Entfernung durch Resektion des „gestenteten“ Gefäßsegmentes ist unproblematisch, zumal sich die Stents nach ihrer vollständigen Aufdehnung um mehr als 50% verkürzen.

Diese Stent-Implantationen können in Notfallsituationen lebensrettend sein, bieten aber als palliative Eingriffe bei klinisch stabilen Patienten keine ernst zu nehmende Alternative zu einer chirurgischen Korrektur. Hierzu wären neue Stent-Technologien notwendig. Die Entwicklung von Stents, die eine größere Aufdehnung zulassen oder Stents, die in ihrer Integrität zerstörbar sind oder sich durch die Verwendung biodegradierbarer Materialien nach einem definierten Zeitraum auflösen, könnten in Zukunft eine Alternative zu operativen Eingriffen zur Behandlung von Isthmusstenosen im Neugeborenenalter darstellen.

5.4. Stent-Implantation in den Ductus arteriosus

Gibbs et al. veröffentlichten 1992 die erste Arbeit über die palliative Stent Implantation bei zwei Neugeborenen mit ductusabhängiger Zirkulation (59). Wenngleich beide Patienten im weiteren Verlauf verstarben, wurde die Technik der Stent-Implantation in den persistierenden Ductus arteriosus als vielversprechende neue Methode in der Behandlung von Neugeborenen mit komplexen Herzfehlern beschrieben. Bis heute wird diese Methode jedoch kontrovers diskutiert und die Zahl der experimentellen Arbeiten zu diesem Thema (2, 30, 107, 118, 143, 154, 161) weicht kaum von der Zahl der Veröffentlichungen zu deren klinischen Anwendung ab (16, 59, 60, 61, 155, 162, 165, 190).

Die ersten Versuche, den Ductus arteriosus künstlich offen zu halten, wurden 1975 von Rudolph et al (161) beschrieben. Er versuchte, die Durchgängigkeit des Ductus arteriosus durch Infiltration mit Formalin zu erhalten. Dieser Arbeit folgten Versuche mit Ballon Dilatationen (107, 190) und Dilatationen mit durch Hochfrequenztechnik und Lasertechnik erhitzten Ballons (2, 143). Die Ergebnisse dieser Versuche waren jedoch in Bezug auf einen dauerhaften Erhalt der Ductusfunktion nicht reproduzierbar und wurden 1991 von den ersten experimentellen Stent-Implantationen in den Ductus arteriosus durch Coe et al. (30) und Moore et al. (118) gefolgt. Diese zeigten sich im Vergleich den Ballondilatationen deutlich überlegen (154). Unterschiedliche Ductus-Morphologien wurden darauf in Hinblick auf eine mögliche Stent Implantation und den dafür benötigten interventionellen Zugangsweg systematisch untersucht (3). Man erkannte, dass die Stent-Implantation in lange, sehr kurvenreiche Ductus technisch aufwendig ist, besonders wenn diese ihren aortalen Ursprung

nicht in der deszendierenden Aorta sondern im Aortenbogen hatten. Allein das Sondieren dieser Gefäße war mit einem Risiko ihres Verschlusses und möglicherweise fatalen Folgen für den Patienten durch das kontrahierende Ductusgewebe verbunden (61). Unterschiedliche Stents wurden auf ihre Flexibilität und Handhabung bei der Implantation in den Ductus im Tierversuch getestet (156), während klinische Anwendungen an Neugeborenen mit ductusabhängiger pulmonalarterieller oder systemarterieller Zirkulation folgten. Hierbei wurden hauptsächlich Patienten mit hypoplastischem Linksherzsyndrom [n=8] oder hypoplastischem rechten Ventrikel mit kritischer Pulmonalstenose- oder atresie behandelt [n=17] (16, 59, 61, 155). Alle Patienten mit hypoplastischem Linksherzsyndrom verstarben während einer Nachbeobachtungszeit von 12 Tagen bis 30 Monaten. Obwohl bei den meisten dieser Patienten gleichzeitig ein chirurgisches „Banding“ der Pulmonalarterien durchgeführt wurde, machten die Autoren den schwer zu kontrollierenden Blutfluß im pulmonalarteriellen Gefäßsystem für diese entmutigenden Ergebnisse verantwortlich. Bei den Patienten mit kritischer Pulmonalstenose- oder atresie wurden 14/16 erfolgreich behandelt. Bei zwei Patienten konnte aufgrund einer sehr komplexen Ductusmorphologie eine Stent-Implantation nicht durchgeführt werden. Acht von 14 Patienten verstarben. Zwei von ihnen während der Implantation, die übrigen sechs 9 Tage bis 10 Monate nach der Implantation. Die Ursache konnte nicht bei allen geklärt werden. Einige dieser Ductus waren nicht vollständig durch die Stents abgedeckt und zeigten Restenosen in den nicht gestenteten Anteilen, was in diesen Fällen ursächlich angeführt wurde. Die erste größere Studie an 21 Patienten, bei denen die Stent-Implantation in den Ductus arteriosus als Ernst zu nehmende Alternative zu chirurgischen Palliationen dargestellt wird, wurde 1998 von Schneider et al. (165) veröffentlicht. In dieser Veröffentlichung wird eine deutliche Größenzunahme der zum Zeitpunkt der Intervention zumeist hypoplastischen Pulmonalgefäße nach erfolgreicher Stent Implantation beschrieben. Die Ergebnisse der vorliegenden Arbeit basieren auf dieser Veröffentlichung.

Bei 28 Patienten mit ductusabhängigen Vitien wurden 40 von 42 Stents erfolgreich implantiert. Diese Patienten lassen sich aufgrund ihres zugrundeliegenden Herzfehlers und des erzielten Therapieerfolges in 2 Gruppen einteilen.

Bei zehn Patienten mit hypoplastischem rechten Ventrikel, intaktem Ventrikelseptum und kritischer Pulmonalstenose oder Pulmonalatresie wurde interventionell vor der Implantation von insgesamt 13 Stents in den Ductus arteriosus ein antegrader Fluß zur Pulmonalarterie durch Hochfrequenzeröffnung und Ballondilatation der Pulmonalklappe geschaffen. Die

Stent-Implantationen erfolgte aufgrund einer bestehenden Prostaglandin-Abhängigkeit der Patienten nach Dilatation der Pulmonalarterie. Das Ziel war es, eine zusätzliche Versorgung der hypoplastischen Lungengefäße über den Ductus bei hypoplastischem rechten Ventrikel zu gewährleisten. Diese zusätzliche Lungenperfusion war nur für einen passageren Zeitraum geplant, währenddessen eine Größenzunahme der hypoplastischen rechten Ventrikel durch die Dilatation der Pulmonalklappen provoziert werden sollte. Daher wurden die Stents nicht über die gesamte Länge des Ductus implantiert. Es konnte der weitere Verlauf bei 8/10 Patienten beobachtet werden. Tatsächlich zeigte sich bei 6 dieser 8 Patienten eine Größenentwicklung der rechten Ventrikel, die eine vollständige antegrade Perfusion ermöglichte. Im gleichen Zeitraum von 4 bis 8 Monaten kam es zu einem Spontanverschluß der Stents hervorgerufen durch Intima Proliferation. Bei diesen Patienten konnte letztlich eine biventikuläre Korrektur eines schweren zugrundeliegenden Herzfehlers durch interventionelle Maßnahmen erreicht werden (Bild Nr. 22 und 23).

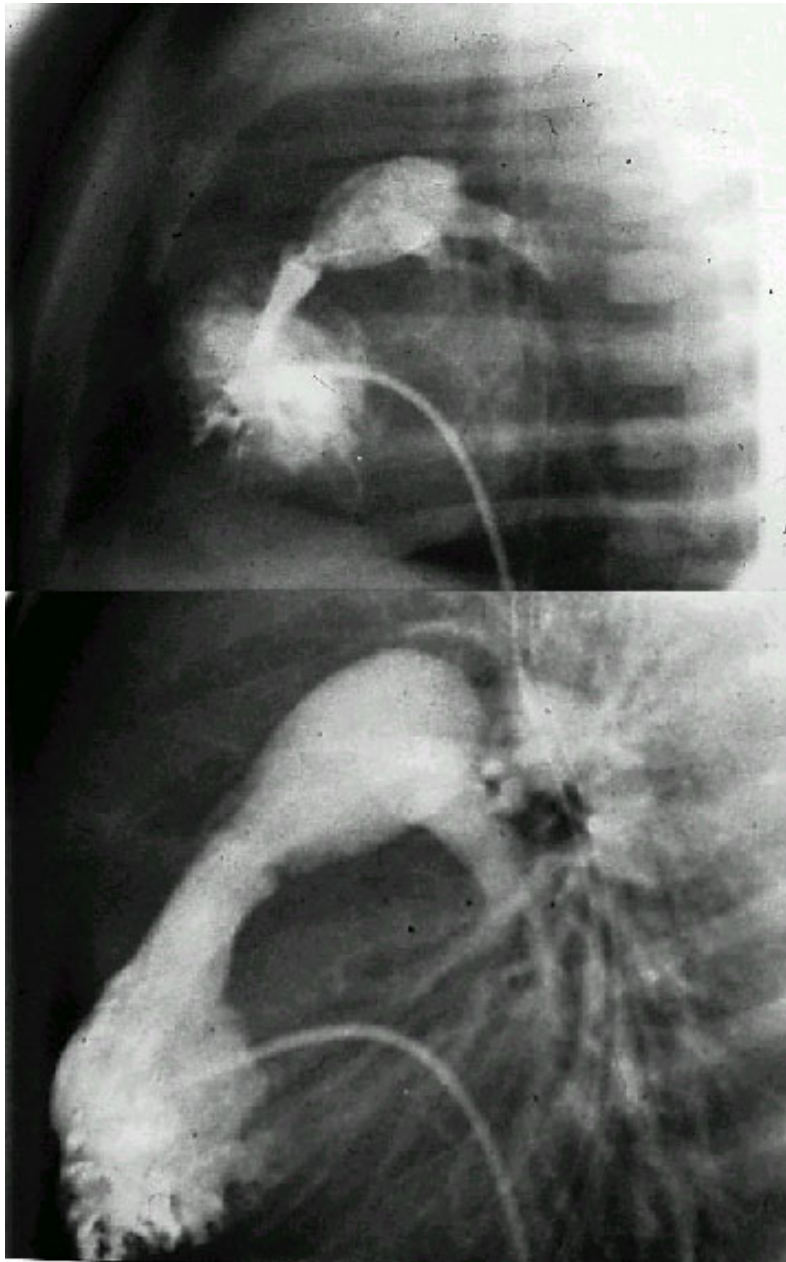


Abb. 22: Hypoplastischer rechter Ventrikel unmittelbar nach interventioneller Eröffnung einer Pulmonalklappenatresie (oben) und 4 Monate nach Atresieeröffnung und Stent-Implantation in den Ductus arteriosus (unten)

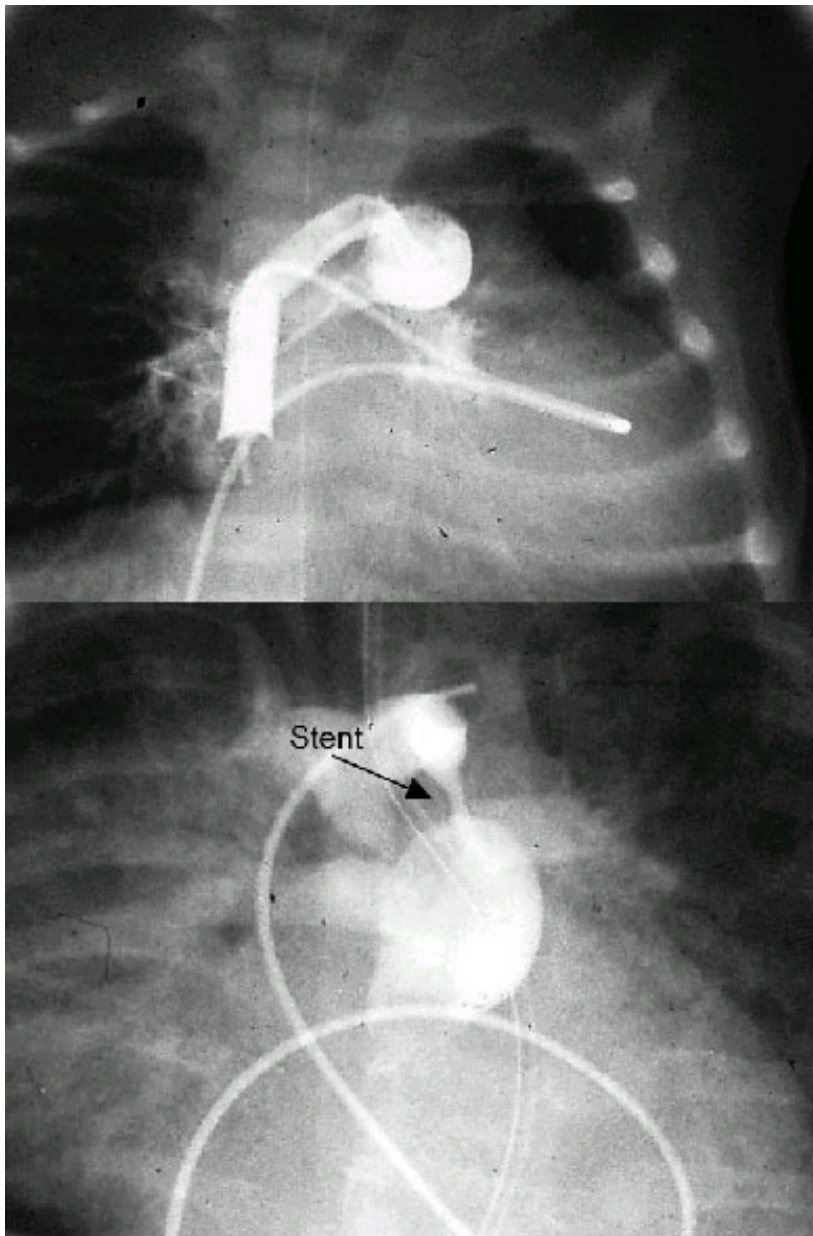


Abb. 23: Der gleiche Patient unmittelbar nach Stent-Implantation in den Ductus arteriosus (oben) bei rechtsdescendierendem Aortenbogen. Nach 4 Monaten ist der Stent durch Intima-Proliferation deutlich in seinem Lumen verringert

Somit wurden jegliche operative Maßnahmen und letztlich die Anlage einer Fontanzirkulation als palliative Ersatztherapie und damit schlechteste Option bei Patienten mit diesem Herzfehler umgangen. Lediglich die Vorhofseptumdefekte, die mit diesem Vitium einhergehen, mögen im weiteren Verlauf eine Therapieindikation darstellen, welche jedoch heute in vielen Fällen ebenfalls interventionell möglich ist (11, 39, 106, 169, 170).

Einer dieser 10 Patienten blieb 2 Monate nach Intervention weiterhin ductus-abhängig. Es bestand zwar auch bei diesem Patienten ein antegrader Fluß über eine interventionell eröffnete Pulmonalklappe. Dieser schien jedoch aufgrund einer ausgeprägten rechtsventrikulären Hypoplasie nicht auszureichen, um das gesamte Herzzeitvolumen zu bewältigen. Bei diesem Patienten ist eine chirurgische Glenn-Anastomose als alleinige operative Maßnahme geplant mit dem Ziel einer „one-and-half-ventricle“ Korrektur.

Ein Patient, bei dem ein sehr gewundener Ductus nicht vollständig durch einen Stent ausgekleidet wurde, erhielt aufgrund einer deutlichen Restenose des Ductus kurze Zeit nach Stent-Implantation einen aorto-pulmonalen Shunt. Diese Operation mußte akut durchgeführt werden, eine erneute Stent-Implantation erschien aufgrund der Morphologie des Ductus wenig aussichtsreich. Der Patient verstarb einige Tage post-operativ. Wenngleich es sich um einen post-operativen Todesfall handelt, muß dieser jedoch als Komplikation im Rahmen des interventionellen Vorgehens gewertet werden. Bei sehr komplexer Ductusmorphologie muß das Risiko einer technisch schwierigen Stent-Implantation mit dem einer aorto-pulmonalen Shunt-Operation abgewogen werden (61).

In der zweiten Patientengruppe wurden 27 von den verbleibenden 29 Stents erfolgreich bei 18 Patienten mit komplexen, ductusabhängigen Vitien als Alternative zu einer palliativen Shunt-Operation implantiert. Zwei Stents embolisierten bei einem Patienten während einer Notfall-Implantation und erst ein dritter konnte bei diesem Patienten erfolgreich implantiert werden. Die beiden Stents wurden, ohne dass es zu einer nachweisbaren Flußbehinderung kam, in der linken Pulmonalarterie belassen. Aufgrund der Erfahrungen mit Stent-Implantationen bei komplexen Ductus Morphologien war bei diesem Patienten ursprünglich eine operative Shunt-Anlage geplant.

Die relativ hohe Anzahl von 27 Stents, die in dieser Patientengruppe mit komplexen Vitien in 18 Ductus eingesetzt wurden, erklärt sich durch die Strategie, den Ductus bei diesen Patienten über seine gesamte Länge durch die Stents auszukleiden. Eine alternative Blutversorgung des systemarteriellen oder pulmonalarteriellen Kreislauf neben dem Ductus bestand bei den Patienten in dieser Gruppe nicht, so dass diese bis zu einer geplanten palliativen oder korrigierenden Operation von dem offenen Ductus abhängig waren. Hierzu mußte bei zwei Kindern 2 und 5 Tage nach der ersten Stent-Implantation ein weiterer Stent implantiert werden, da es in den unvollständig gestenteten Ductus zu akuten Restenosierungen gekommen war.

Der Zugangsweg für die Implantation war bei diesen Patienten vom aortalen Ursprung des Ductus diktiert (165). Wenn dieser weit proximal vom Aortenbogen ausging wurden die Stents über die Arteria axillaris implantiert. Entsprang der Ductus distal im Aortenbogen wurden als Zugang für die Implantation die Arteria femoralis, beziehungsweise die Vena femoralis gewählt.

Der weitere Verlauf nach Stent-Implantation war weniger durch das Wachstum der Patienten als durch Restenosen aufgrund von Intima-Proliferation geprägt. Durch diese Proliferationen kam es zu einer Lumenverringerng von 32%-75%. Diese konnten erfolgreich durch die Redilatationen beseitigt werden. Neben einer Redilatation wurde bei einem Patienten ein zweiter Stent implantiert, da durch eine leichte Migration des ersten ein kurzer Anteil des Ductus nicht mehr von dem Stent ausgekleidet war, und hierdurch eine zusätzlich Restenose verursacht wurde. Eine invasive Kontrolluntersuchung sollte letztlich von klinischen Parametern wie der arteriellen Sauerstoffsättigung abhängig gemacht werden, erscheint jedoch aufgrund der hohen Restenoserate bei Patienten, bei denen ein späterer Operationszeitpunkt geplant ist, nach 3-6 Monaten geraten. Eine Redilatation und Vergrößerung der Stents ist möglich und stellt einen Vorteil gegenüber chirurgisch angelegten Shunts dar.

Bei Patienten, bei denen eine Glenn Operation im Alter von 3 Monaten geplant war, waren diese Untersuchungen nicht notwendig, da es in diesem kurzen Zeitraum zu keiner klinisch erkennbaren Beeinträchtigung der Ductusfunktion kam.

Die hohe Letalität von 8/18 Patienten in dieser Gruppe ist nicht mit der Methode der Stent Implantation in den Ductus im Zusammenhang zu sehen. Drei Patienten starben post-operativ an den Folgen komplizierter chirurgischer Eingriffe. Fünf Patienten verstarben 2 bis 10 Wochen nach Stent-Implantation bevor eine operative Palliation oder Korrektur vorgenommen worden war. Ein Patient erlag einer schweren Sepsis, die übrigen vier Patienten starben infolge einer ausgeprägten Herzinsuffizienz auf dem Boden ihrer komplexen, zu diesem Zeitpunkt nicht operablen Herzfehler. Unter diesen befand sich der einzige Patient mit einem hypoplastischen Linksherzsyndrom. Dieser verstarb unmittelbar nach einer interventionellen Atriaseptostomie 6 Wochen nach Stent-Implantation. Ein selektives „Banding“ der Pulmonalarterien war bei dem Patienten nicht angelegt worden, so dass eine zu hohe Rezirkulation innerhalb des Pulmonalkreislaufes als Ursache für die akute Dekompensation nach Atriaseptostomie angenommen werden muß. Dies geht mit den

Erfahrungen von Gibbs et al. einher (61) und bestätigt dessen Vorbehalte gegenüber Stent-Implantationen in den Ductus bei Patienten mit hypoplastischem Linksherzsyndrom.

Die Stent-Implantation in den Ductus arteriosus bei komplexen ductus-abhängigen Vitien stellt eine attraktive Alternative zur palliativen Shunt-Operation dar. Zum einen kann eine zumeist komplizierte palliative oder korrigierende Operation bei diesen Patienten hinausgezögert werden, zum anderen kann der Chirurg diesen Eingriff an einem bis dahin unberührten Operationssitus vornehmen. Die hohe Inzidenz von In-Stent Stenosen durch Intima Proliferationen erfordert engmaschige klinische und gegebenenfalls invasive Kontrolluntersuchungen. Dieses ist hervorzuheben, da derartige Restenosen durch Redilatation behandelt und die Stents darüber hinaus durch Überdilatation in gewissem Umfang dem Wachstum der Patienten angepaßt werden können, so dass ein optimaler Operationszeitpunkt gewählt werden kann.

5.5. Stent-Implantationen in Systemvenenstenosen

Systemvenenstenosen gehören aufgrund schlechter chirurgischer Ergebnisse in diesem Bereich zu den erst beschriebenen Indikationen für Stent-Implantationen bei Patienten mit angeborenen Herzfehlern (83, 129). Sie können durch die venöse Kanülierung bei kardiochirurgischen Eingriffen oder nach Operationen im Bereich der Vorhöfe wie bei der Mustard- oder der Senning-Operation entstehen. Auch langliegende, thrombosierte zentrale Venenkatheter oder zentrale Shuntableitungen können Einengungen der oberen Hohlvene verursachen und zu erheblichen venösen Einflußstauungen führen. Wenngleich Ballon-Dilatationen in diesem Bereich zu Erfolgen führten (126), erscheint die Stent-Implantation hier überlegen (152, 168).

Nur 3/12 hier beschriebenen Patienten hatten Systemvenenobstruktionen als Komplikation einer Vorhofumkehroperation oder lang liegender zentraler Katheter und wurden erfolgreich durch Implantationen von 4 Stents behandelt. Eine Stent-Dislokation und Stent-Embolisation in die Pulmonalarterie bei einem Patienten ist der Fehlpositionierung während der Implantation und der Auswahl eines zu kurzen Stents zuzuschreiben. Grundsätzlich ist die Stent-Implantation in zentralvenöse Stenosen technisch einfacher als Implantationen in Pulmonalarterien oder -venen, da der Zugang zu den Läsionen über ein weites, gestrecktes

Gefäß erfolgen kann und intrakardiale Strukturen unberührt bleiben. Redilatationen wurden komplikationslos durchgeführt, wobei eine Überdilatation im Verhältnis zu dem umgebenden, nicht stenosierten Gefäß vermieden wurde. Die Redilatationen wurden nur aufgrund des Körperwachstums der Patienten notwendig, Intima-Proliferation wurden nicht beobachtet.

Neun der 12 Patienten hatten keine Stenosen aufgrund post-operativer oder post-interventioneller Komplikationen. Bei ihnen wurden umschriebene Einengungen durch ein gezieltes chirurgisches „Banding“ im Rahmen eines neuen kombiniert chirurgisch/interventionellen Therapiekonzeptes zur Etablierung einer Fontanzirkulation angelegt. Diese Konzept wurde 1994 erstmals von Hausdorf an der Charité Berlin vorgestellt und gemeinsam mit den Kardiochirurgen durchgeführt (71, 91, 171). Hierbei wird operativ eine totale cavopulmonale Verbindung geschaffen und eine subtotales „Banding“ am kardialen Ende der oberen Hohlvene angelegt. Dieses „Banding“ wurde über einem 16-Gauge Katheter eingeengt, um ein minimales Lumen für die spätere Ballondilatation und Stent-Implantation zu belassen. Zudem wurde ein multifenestrierter Baffle in den Vorhof inseriert. Dieser entsprach in seiner Form und Lokalisation einem Baffle, der bei den herkömmlichen Fontan Operationen benötigt wird, hatte aber im Unterschied dazu nicht nur eine Fenestration sondern, in Abhängigkeit zum Gewicht der Patienten, 5 bis 7 Fenestrationen. Auf diese Weise resultierte post-operativ die Hämodynamik einer bidirektionalen Glenn Anastomose (Bild Nr. 24).

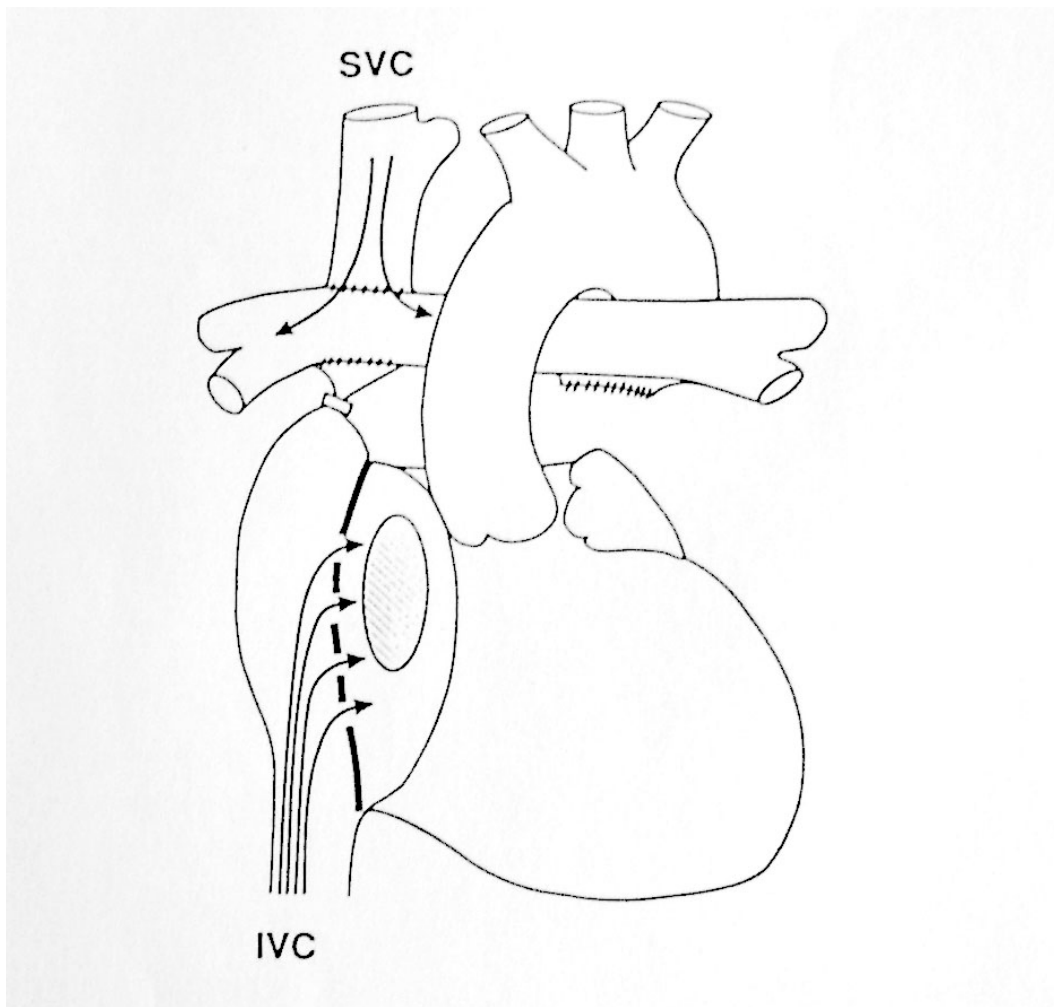


Abb. 24: Schemazeichnung der chirurgischen Vorbereitung für eine interventionelle Fontan-Komplettierung

Eine komplette Fontanzirkulation konnte dann sukzessive durch Ballondilatation und Stent-Erweiterung der „gebandelten“ oberen Hohlvene als Verbindung zwischen der rechten Pulmonalarterie und dem rechten Vorhof und Verschluss der Fenestrations durch Schirmokkluder auf interventionellem Weg ohne weitere Operation etabliert werden (Bild Nr. 25)

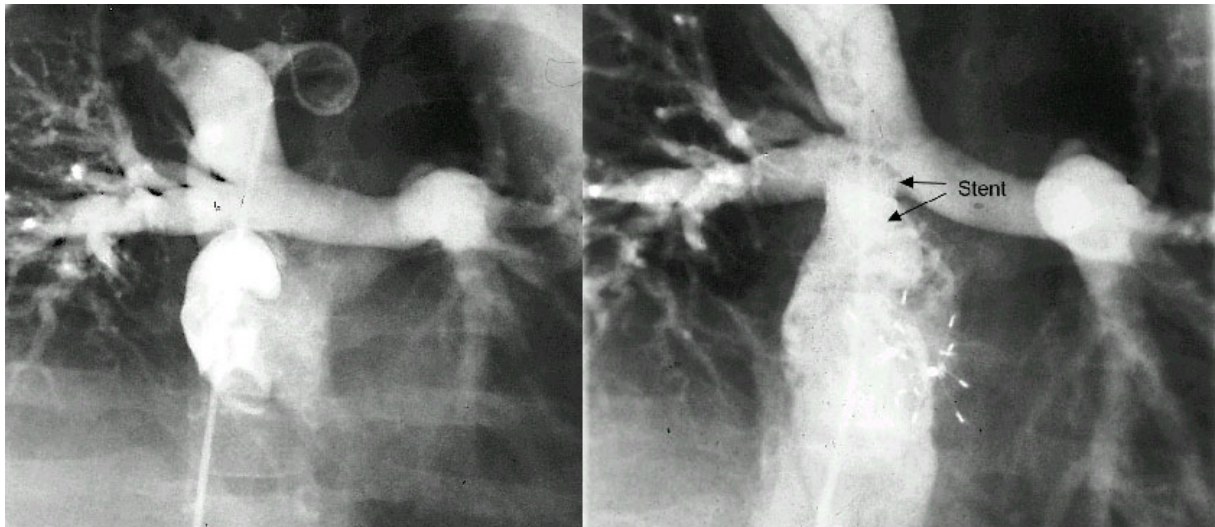


Abb. 25: Angiographische Darstellung nach chirurgischer Fontan Vorbereitung (links) und nach interventioneller Fontankomplettierung (rechts).

Neben dem Vorteil eines „sanften“ sukzessiven Übergang in die Fontanzirkulation und der Einsparung eines operativen Eingriffs hat diese Methode den Vorteil, ohne Intubationsnarkose durchgeführt werden zu können. Durch die eigene Spontanatmung profitieren Patienten, bei denen das venöse Blut unter Ausschaltung des Herzens passiv in die Lungenarterie fließen muß.

Mit dieser Methode wurden 9 Patienten behandelt, die mindestens zwei Risikofaktoren (26) für eine Fontanoperation hatten. Hierbei wurde gezeigt, dass Stents erfolgreich zu Erweiterung chirurgisch „gebandelter“ venöser Gefäße implantiert und im weiteren Verlauf der Größe der Patienten durch Redilatationen angepaßt werden können. Das zugrundeliegende Konzept eines „sanften“ Überganges in eine Fontanzirkulation bei Risikopatienten bestätigte sich eindrucksvoll. Bei keinem der Patienten kam es zu interventionsbedingten oder „fontan-spezifischen“ Komplikationen (19) während oder unmittelbar nach der Intervention oder im weiteren Verlauf. Aus wirtschaftlichen Gesichtspunkten müssen jedoch die hohen Kosten, die durch den Einbau mehrerer Okklusionssysteme entstehen, erwähnt werden.

5.6. Stent-Implantationen in Pulmonalvenenstenosen

Pulmonalvenenstenosen treten neben vereinzelten Berichten über isolierte Lungenvenenstenosen und Stenosierungen nach atrialer Vorhofumkehroperation (1, 34, 38, 76) am häufigsten im Zusammenhang mit partiellen oder totalen Lungenvenenfehlmündungen auf (95). Die Berichte über therapeutische Maßnahmen sind mehrheitlich frustan (34, 41, 53, 68). Ballondilatationen (48) sind aufgrund der Rigidität der Gefäße ohne anhaltenden Effekt, aber auch Stent-Implantationen wiesen unbefriedigende Ergebnisse auf (80, 125, 150). Nach erfolgreichen initialen interventionellen Ergebnissen, die anhand einer Reduktion des Wedge-Druckes und klinischer Besserung der Patienten dokumentiert werden konnten, kam es innerhalb weniger Monate zu einer ausgeprägten Restenosierung (31, 116). Auffällig zeigten sich hier Intima-Proliferationen vor allem distal der implantierten Stents (129).

Unsere limitierten Ergebnisse unterstreichen diese in der Literatur beschriebenen unbefriedigenden Ergebnisse. Von sechs „gestenteten“ Pulmonalvenen kam es zu einem totalen beziehungsweise subtotalen Verschluß bei vier Gefäßen. Bei einem Kind mit partieller Lungenvenenfehlmündung links und komplexen Vitium cordis blieb ein kompletter Verschluß des „gestenteten“ Gefäßes nach 6 Monaten ohne klinische Konsequenzen. Bei einem Kind, das nach operativer Korrektur einer totalen Lungenvenenfehlmündung vier Lungenvenenstenosen entwickelte und intraoperativ durch Implantationen von 5 Stents in alle 4 Lungenvenen versorgt wurde, zeigte sich nach einem Monaten ein kompletter Verschluß einer durch 2 Stents erweiterten Pulmonalvene. Zwei weitere Gefäße zeigten sich

distal der Stents subtotal verschlossen. Nach erneuter Implantation zweier Stents in diese neu entstandenen Stenosen starb das Kind zu Hause wahrscheinlich im Rahmen erneuter Restenosen im akuten Lungenödem. Bei dem letzten Patienten kam es nach operativer Korrektur einer totalen Lungenvenenfehlmündung lediglich zu einer isolierten Pulmonalvenenstenose und infolge dessen zu einer umschriebenen pulmonalvenösen Stauung in diesem Gefäßbereich. Hier erfolgte die Stent-Implantation kurz post-operativ nach transseptaler Punktion durch einen mit Hilfe eines Patches verschlossenen Vorhofseptumdefekt. Nach invasiven Kontrolluntersuchungen nach 4 und 45 Monaten war dieser Stent weiterhin offen. Eine 35-40%ige In-Stent-Stenose erforderte jedoch jeweils eine Ballondilatation. Der Stent wurde dabei bis zu seinem maximalen Durchmesser von 6 mm und seiner minimalen Länge von 2,5 mm dilatiert. Dem Größenwachstum des Patienten entsprechende weitere Dilatationen dieses Stents sind nicht mehr möglich. Aufgrund

fehlender therapeutischer Alternativen wurde zum Zeitpunkt der Implantation ein 2x7mm Palmaz Koronarstent gewählt, da nur dieser Stent ein ausreichend schmales Profil besaß, um in das kleine, stenosierte Gefäß eingeführt werden zu können.

Die Ursachen der ausgeprägten Proliferation von Neointima in pulmonalvenösen Gefäßen sind bislang nicht geklärt. Eine Erklärung mag hierbei in dem kleinen Gefäßdurchmesser in Verbindung mit dem langsamen venösen Flußprofil liegen. De Leon et al. (41) weisen darauf hin, dass Patienten mit angeborenen pulmonalvenösen Fehlbildungen trotz chirurgischer Korrektur aufgrund nicht physiologischer Flußverhältnisse Stenosen innerhalb der Lungenvenen entwickeln (95). Hosking et al sehen eine zusätzliche mögliche Ursache in bereits pathologisch angelegten Gefäßwandstrukturen (114).

Bei post-operativen Lungenvenenstenosen im Rahmen fehlmündender Lungenvenen ist es denkbar, dass eine Ursache in einem veränderten Gefäßaufbau dieser Gefäße zu suchen ist. Vergleichbar mit dem kontraktilen Gewebe des Ductus arteriosus, das für die Entstehung von Aortenisthmusstenosen verantwortlich gemacht wird oder eine möglich Erklärung der In-Stent Stenosen im Ductus arteriosus bietet, könnte es sich bei den fehlmündenden Lungenvenen auch um veränderte Gewebsstrukturen, zum Beispiel des Ductus venosus, handeln.

6. Schlußfolgerung

Die Stent-Implantation ist nicht nur eine effektive Methode zur Behandlung von Gefäßstenosen bei Patienten mit angeborenen Herzfehlern, sondern kann vielmehr dienen zur:

1. Vorbereitung, Erleichterung oder Ermöglichung von korrigierenden Operationen bei Neugeborenen durch palliativen Stent Einsatz in den Ductus arteriosus, Aortenisthmusstenosen oder in interventionell eröffnete rechtsventrikuläre Ausflußtrakte;
2. Vermeidung komplexer chirurgischer Eingriffe durch Stent Implantationen in native Aortenisthmusstenosen oder in den Ductus arteriosus bei Patienten mit kritischer Pulmonalstenose oder- atresie mit intaktem Ventrikelseptum;
3. Verbesserung post-operativer Ergebnisse und damit Verbesserung der langfristigen Prognose durch Beseitigung post-operativer Restenosen, zum Beispiel peripherer Pulmonalstenosen nach operativer Korrektur einer Fallotschen Tetralogie.

Darüber hinaus lassen sich mit Hilfe von Stents komplexe chirurgisch/interventionelle Therapiestrategien verwirklichen (71).

Bei den mittel- bis langfristigen Verläufen nach Stent-Implantation spielen Intima Proliferationen als Ursache möglicher Restenosen im Vergleich zu ihrem Vorkommen in „gestenteten“ Koronararterien eine untergeordnete Rolle. Diese werden selten nach Implantation in Pulmonalstenosen, häufig jedoch im Ductus arteriosus beobachtet. Letztere sind teilweise erwünscht oder aber interventionell durch Redilatation beherrschbar. Intima Proliferationen begrenzen jedoch den therapeutischen Nutzen des Einsatzes von Stents in Pulmonalvenenstenosen. Der zugrundeliegende pathophysiologische Mechanismus ist derzeit noch nicht bekannt. Inwieweit neue Technologien wie durch Medikamente beschichtete Stents (7, 9, 35, 40) oder Stents als Träger radioaktiver Substanzen (5, 43, 72, 188) hier eine erfolgreiche Therapieoption darstellen können, müssen weitere Untersuchungen zeigen.

Die Verwendung ballonexpandierbarer Stents mit der ihnen eigenen Potenz zur Überdilatation läßt ihren Einsatz auch schon im Kleinkindesalter mit der Perspektive zu, sie bis in das

Erwachsenenalter dem Körperwachstum der Patienten anpassen zu können, zu. Derzeit stehen jedoch keine Stents zur Verfügung, die im Neugeborenenalter implantiert werden können und bis zum Abschluß des Größenwachstums der Patienten eine gefäßstützende Funktion gewährleisten. Neue Stent-Technologien sind daher für den kurativen Einsatz bei Neugeborenen und kleinen Säuglingen erforderlich.

7. Zukunftsaussichten

Aufgrund der insgesamt geringen Anzahl von Neugeborenen mit komplexen Herzfehlern und des darüber hinaus immer noch zurückhaltenden Einsatzes von Stents zur Therapie von Neugeborenen und Kleinkindern wurde bislang wenig in neue Stent-Technologien in der Kinderkardiologie investiert. Im folgenden werden anhand zweier Pilotstudien im Tiermodell zwei unterschiedliche neue Stents vorgestellt. Diese neu entwickelten Stents sollen im Neugeborenenalter einsetzbar sein, ohne dass im Laufe des Körperwachstums der Patienten eine spätere operative Entfernung notwendig ist. Beide Stents unterscheiden sich grundsätzlich sowohl in ihrem Design als auch in der ihnen eigenen Mechanik, die ein lebenslanges Verweilen im Gefäß der Patienten erlaubt.

Die Stents wurden nach erfolgreichem Abschluß der Pilotstudien zum Teil bereits in einem chronischen Teil des Tierversuchsmodells eingesetzt und getestet. Der Aufbau des Tierversuchsvorhabens und die Ergebnisse der Pilotstudien sowie erste Ergebnisse der Langzeituntersuchungen werden dargestellt.

Versuchsaufbau:

-In einer Pilotstudie wurde geprüft:

1. die technische Durchführbarkeit der Implantation dieser neu entwickelten Stents im Tiermodell an jungen Ferkeln;
2. die minimale Größe der benötigten Einführungsschleuse (Zielgröße 4Fr);
3. unterschiedlichen Ballons und ihre Eigenschaften, den Stents im deflatierten Zustand ausreichenden Halt zu geben und während der Inflation die Stents gleichmäßig und reproduzierbar in der gewünschten Position zu implantieren.
4. Die Grenzen der Dehnbarkeit der nativen, nicht stenosierten Aorta thoracalis und abdominalis beim Versuchstier (Akut-Versuch)

Die Planung des chronischen Teils der Tierversuche sieht neben der Implantation mehrerer Baby-Stents in die Aorta der einzelnen Jungtiere (Ferkel mit einem Körpergewicht von 6 bis 7 kg) eine elektive Redilatation der Stents auf einen Durchmesser von 12 mm und 15 mm bei einem Körpergewicht der Tiere von 15 kg und 30 kg vor. Bei einem Teil der Tiere soll bei der

ersten Redilatation jeweils ein weiterer, peripherer Stent in die ursprünglich implantierten Stents eingesetzt werden. Diese zusätzlichen Stents sollen, wie der Palmaz P128 oder P188 Stent, potentiell bis auf einen Durchmesser von 20 mm dilatierbar sein und somit die Baby-Stents in ihrer lebenslangen Funktion unterstützen.

-im chronischen Teil wird geprüft:

1. die technische Durchführbarkeit der Redilatationen der implantierten Baby-Stents;
2. das Verhalten der Stents im Langzeitverlauf: Stent-Dislokationen; Intima-Proliferationen;
3. die technische Durchführbarkeit der Implantation weiterer Stents, die zur Unterstützung der „über-dilatierten“ Baby-Stents eingesetzt werden sollen.
4. Gewebereaktionen zwischen implantierten Baby-Stents und der Aorta und zwischen in einander gesetzten peripheren- und Baby-Stents und der Aorta anhand von mikroskopischen und elektronenmikroskopischen Untersuchungen (Dr. Sigler).

Der „PFM-Baby Stent“ wird aus 316 L Stainless Steel (316 LVM) hergestellt, wobei die Wandstärke je nach Anforderung von 110- 140 µm oder 250- 300µm variiert. Bei der Herstellung der Stents werden diese in einzelnen Fertigungsschritten „lasergeschnitten“, getempert und ihre Oberfläche elektro-mechanisch behandelt. Der makroskopische Aufbau besteht aus zwei, drei oder vier miteinander verbundenen, gleichen Segmenten, die durch Ballondilatationen zickzack-förmig von einem Durchmesser von 4 bis 5 Millimetern (Bild Nr. 26) auf über 20 Millimeter aufdehnbar sind (Bild Nr. 27). Die Anzahl dieser Segmente bestimmt die unterschiedlichen Stentlängen von 12, 16 und 24 Millimetern.

Bei zunehmendem Durchmesser der Stents nimmt die radiale Kraft der Stents ab (Abb. 26+27). Gleichzeitig werden die einzelnen „struts“ oder Streben der Stents soweit voneinander entfernt, dass die gefäßstützende Eigenschaft verloren geht. Die Implantation eines weiteren, peripheren Stents bei ausreichender Körpergröße der Patienten gehört zu der Philosophie dieses Stent Designs und zu der therapeutischen Strategie in der klinischen Anwendung. Die Vorstellung, dass den Stent umgebende Neointima dem wachsenden Gefäß ausreichenden Halt gewährt, scheint unrealistisch, ist jedoch nach aller Wahrscheinlichkeit nur klinisch zu widerlegen.

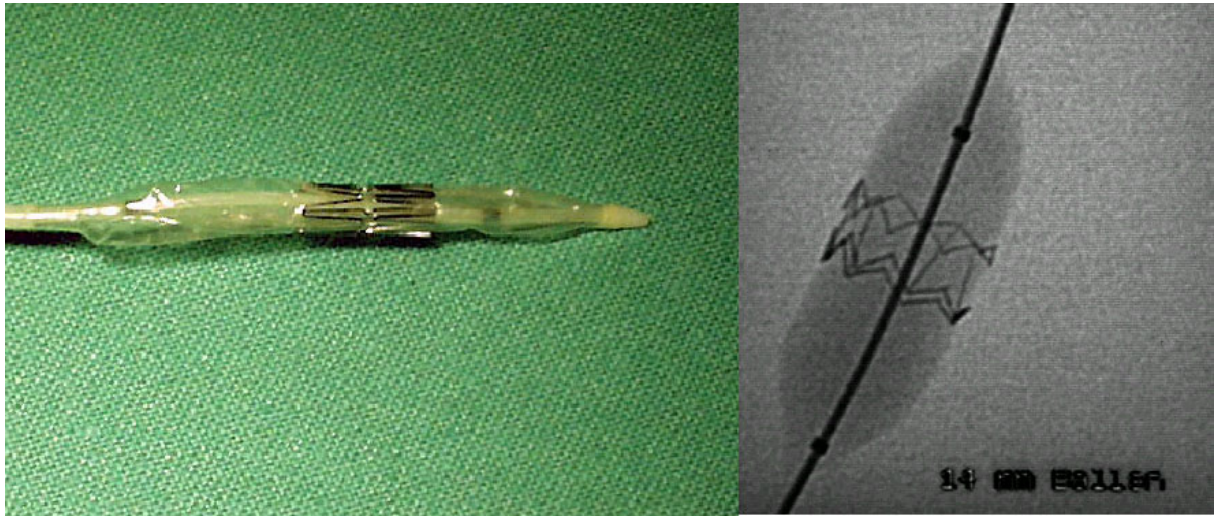


Abb. 26: PFM Baby-Stent, aus zwei Segmenten bestehend, auf einem Dilatationsballon montiert (links) und bei einem Durchmesser von 14 mm (rechts).

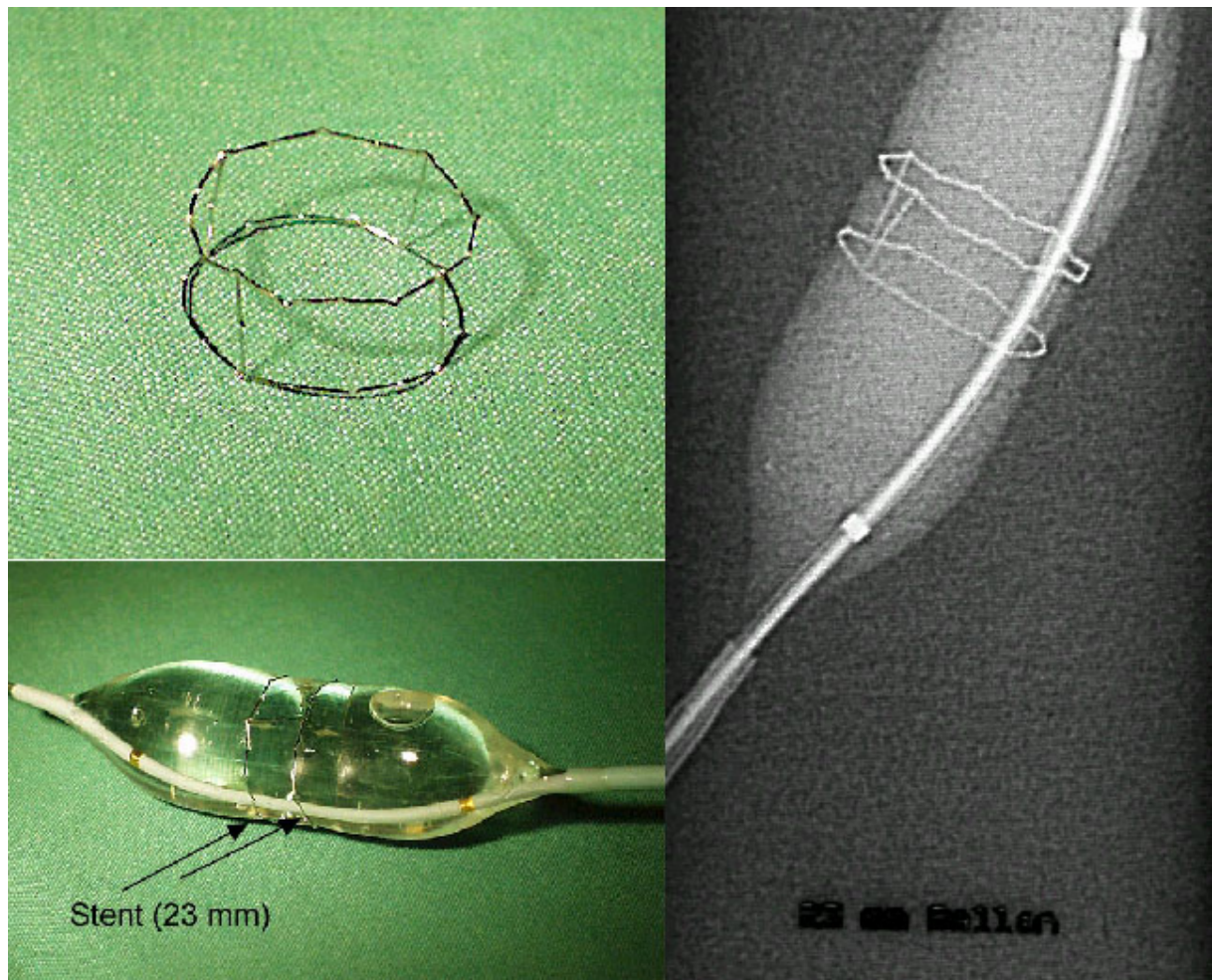


Abb. 27: PFM Stent nach maximaler Aufdehnung auf einen Durchmesser von 23 mm.

In der Pilotstudie wurden 5 PFM Baby-Stents bei zwei Ferkeln mit drei unterschiedlichen Dilatationsballons eingesetzt. Vier dieser Stents wurden manuell auf die Ballons montiert, ein Stent war maschinell vormontiert.

Die Einzelheiten der PFM Pilotstudie sind in Tabelle 24 aufgeführt. Hierzu gehören die Anzahl und Gewicht der Tiere, der Implantationsort und die Größe der Einführungsschleusen. Die unterschiedlichen Stents sind mit der Prototypen-Bezeichnung aufgeführt, die unterschiedlichen Dilatationsballons mit ihrer Produktbezeichnung.

Tabelle 24:

Stents PFM (Prototypen)	Tiere (n)	Gewicht	Einführung	Ballon-Typen	Stent- Dm	Aorten- Dm	atm	Impl.-Ort	Redil
1. RX6020-00-12	1	6 kg	6 Fr	vivant	6 mm	7 mm	6	Tr brach	8 mm
2. H-1985			6 Fr	Tyshak	6 mm	7 mm	6	A subcl	
3. Q11225-07-3		7 kg	5 Fr	Tyshakmini	9 mm	7,5 mm	4	Ao thor	12 mm
4. Q11225-07-3			5 Fr	Tyshakmini	9 mm	7,5 mm	4	Ao thor	12 mm
5. Q11225-07-3			5 Fr (4Fr)	TyshakmiV	9 mm	7,5 mm	4	Ao abd	12 mm

Legende: Ao abd: Aorta abdominalis; Ao thor: Aorta thorakalis; A subcl: Arteria subclavia; atm: Atmosphären; Dm: Durchmesser; Einführung: Einführungsschleuse; Fr: French; Impl.-Ort: Ort der Implantation; pilot: Pilotstudie; Redil: Redilatation; Tr brach: Truncus brachiocephalikus

Die fünf Stent-Prototypen waren jeweils 12 mm lang. Der Durchmesser der Stents nach ihrer Implantation maß abhängig vom Implantationsort 6 oder 9 mm, der Ballon-Inflationsdruck während der Implantation betrug abhängig vom Dilatationsballon 4 oder 6 Atmosphären. Alle fünf Stents wurden erfolgreich implantiert. Vier der fünf Stents wurden nach der Implantation jeweils um ein Drittel ihres Ausgangsdurchmessers redilatiert. Zu einer langstreckigen Aortendisektion kam es während einer Redilatation von drei Stents (Akut-Versuch), die in der Aorta mit einem Gefäß-Kaliber von 7,5 mm implantiert worden waren. Bei dieser Redilatation wurde ein Ballon mit einem Durchmesser von 12 mm (60% Überdilatation) eingesetzt.

Bei diesem Pilotversuch zeigte sich:

1. die technische Durchführbarkeit der Implantation dieser neu entwickelten Stents im Tiermodell an jungen Ferkeln mit einem Körpergewicht von 6-7 kg war problemlos. Nach initialen Implantationen der Stents in kleineren Gefäßen war auch der Einsatz der Stents mit größeren Ballondurchmessern in der Aorta erfolgreich (Abb. 28).
2. Die kleinste Größe der Einführungsschleuse für eine Stent-Implantation in die Aorta war 4 French und entspricht damit der Schleusengröße, die auch für diagnostische Katheter im Neugeborenenalter verwendet wird.
3. Der „Vivant“ Ballon gab aufgrund seines schmalen Schaftes und geringen Profiles dem manuell montierten Stent zu wenig Halt, so dass es zu einer Dislokation des

Stents bei der Passage durch ein 5 French Sheath kam (in vitro). Die Einführungsschleuse mußte daher gegen eine 6 French Schleuse eingetauscht werden. Die beiden anderen Ballons, der „Tyshak II“ und „Tyshakmini“, passierten mit den auf ihnen befestigten Stents die 5 French Einführungsschleusen ohne dass es zu einer Stent Dislokation kam. Ein Stent war im Gegensatz zu den übrigen maschinell auf einem „Tyshakmini“ (TyshakmiV) vormontiert. Dieser konnte aufgrund seines geringen Profils und seines festen Haltes mühelos durch eine 4 French Schleuse eingeführt werden. Das heißt, dass eine gewisse Schaftgröße der Ballons derzeit Voraussetzung für einen sicheren Halt von manuell montierten Stents ist. Die „Tyshak II“ und „Thyshakmini“ Ballonkatheter verfügen über eine ausreichende Schaft-Dicke, so dass ein manuell montierter Stent sicher durch eine 5 French Schleuse eingeführt werden kann. Bei maschinell montierten Stents kann darüber hinaus das Profil dieses Ballon-Stent Ensembles auf ein 4 French Einführungsbesteck reduziert werden.

4. Bei Dilatationen nativer, nicht stenotischer, arterieller Gefäße bei jungen Ferkeln mit Ballondurchmessern, die oberhalb 140% des Gefäßdurchmessers liegen, besteht das Risiko einer Gefäßdissektion.

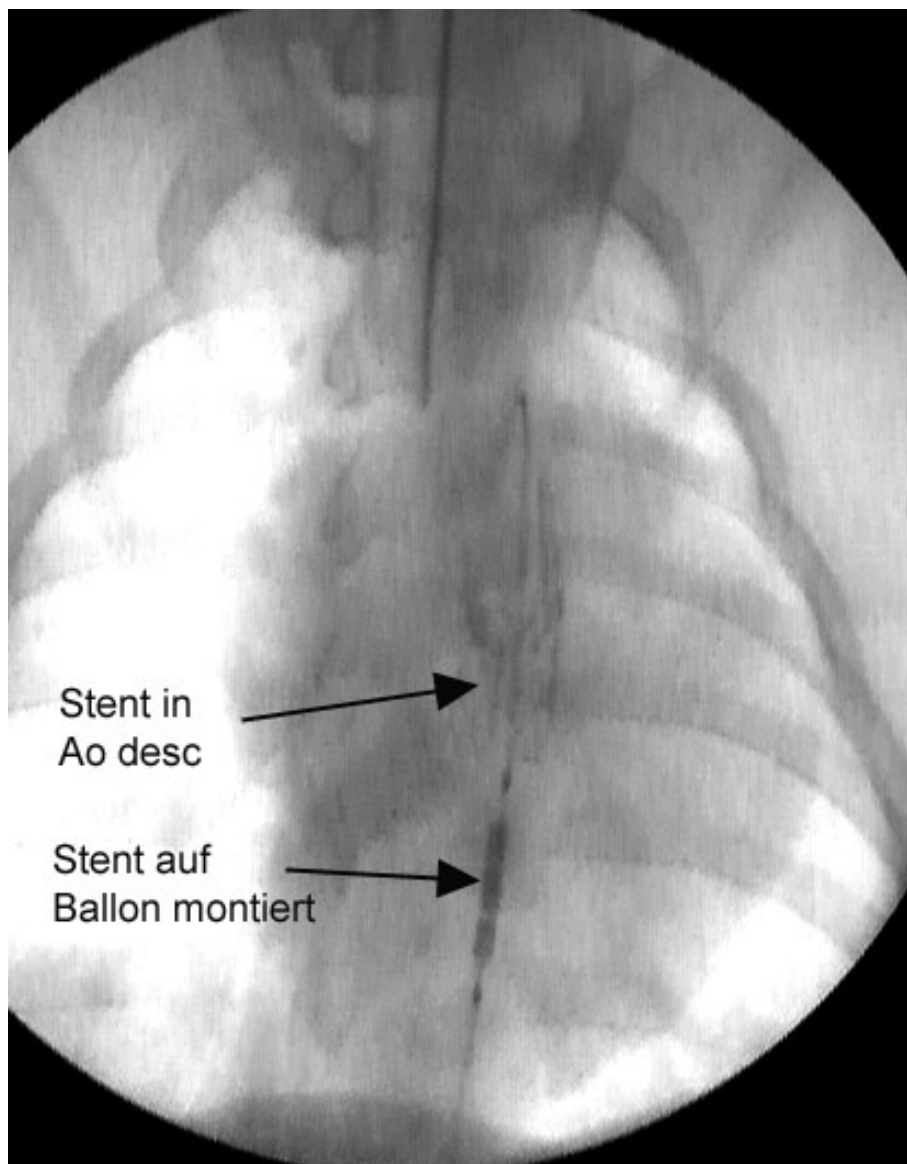


Abb. 28: Nach erfolgreicher Implantation eines PFM-Baby Stent in die Aorta descendens positionieren eines zweiten Stents (jeweils drei Segmente), der auf einem 3,5 French Ballonkatheter montiert ist

Aufgrund der erfolgreichen Pilotstudie mit den PFM-Baby-Stents wurde der Versuchsreihe auf den chronischen Teil ausgeweitet und die vorläufigen Ergebnisse vorgestellt.

Im Rahmen des chronischen Versuchsabschnittes wurden bei vier Ferkeln mit einem Körpergewicht von 6,2, 6,3, 7,3 und 7,3 kg insgesamt 11 Stents in die Aorta thorakalis und-abdominalis implantiert. Fünf dieser Stents hatten 2 Segmente und waren 12 mm lang, sechs Stents mit drei Segmenten maßen in ihrer Länge 16 mm. Für die Implantation wurden „Tyshak II“ Ballons (n=4) und „Thyshakmini“ Ballons (n=7) verwendet. Ein Stent war maschinell auf einen Ballon montiert worden, die übrigen 10 Stents wurden manuell montiert. Dem entsprechend wurde für die Implantation eine 4 French Schleuse und 10 mal eine 5 French Schleuse benötigt.

Bei Aortendurchmessern von 7 bis 7,5 mm wurden die Stents jeweils mit einem 9 mm Durchmesser Ballonkatheter implantiert. Die Implantationen verliefen komplikationslos. Die Durchleuchtungszeiten pro Tier betrugen 10 bis 15 Minuten.

Drei der vier Tiere mußten nach 23 Tagen aufgrund einer Infektionskrankheit, von der auch andere Tiere in den Tier-Stallungen betroffen waren, frühzeitig getötet werden. Eine weitere Intervention war bei den Tieren zu diesem Zeitpunkt noch nicht durchgeführt worden. Bei der Untersuchung der drei Tiere zeigte sich post mortem die Aorta frei von Gefäßwandveränderungen oder thrombotischen Auflagerungen. Auch die „gestenteten“ Abschnitte hatten eine glatte Innenwand, die Stents erschienen von einer feinen Schicht von Neo-Intima überzogen. Die Ergebnisse der histologischen und elektronenmikroskopischen Untersuchungen stehen noch aus.

Das vierte Tier erkrankte nicht, da es von den anderen getrennt gehalten wurde. Bei diesem Tier wurden gemäß dem Versuchsprotokoll zwei Redilatationen nach 44 Tagen und weiteren 29 Tagen und einem Körpergewicht von 15 kg, respektive 27 kg durchgeführt. Drei in der Aorta implantierte Stents wurden hierbei vorerst auf 12 mm und bei der zweiten Redilatation auf einen Durchmesser von 15 mm redilatiert. Angiographisch waren die Stents bei jeder dieser Reinterventionen frei durchgängig. Ein Druckgradient, zum Beispiel aufgrund von Intimaproliferationen im Bereich der Stents, wurde nicht gemessen. Der Durchmesser der Stents entsprach dem Durchmesser der Aorta zu dem Zeitpunkt der jeweiligen Intervention. Dies erklärt sich dadurch, dass sowohl bei der Implantation als auch bei den Redilatationen die Stents mit einem, im Vergleich zum Aortendurchmesser, größeren Ballon dilatiert

wurden. Hierdurch wurde einerseits bei der Implantation ein sicher Halt der Stents in dem nicht stenosierten Gefäß ermöglicht, und andererseits wurden die bereits implantierten Stents bei der ersten Redilatation dem erwarteten Größenwachstum entsprechend überdehnt.

Die histologischen und elektronenmikroskopischen Untersuchungs-Ergebnisse stehen auch in diesem Fall noch aus.

Aufgrund der makroskopischen Befunde sind diese Ergebnisse jedoch positiv zu werten. Eine Fortsetzung dieser chronischen Versuche ist geplant. Hierbei werden bei der ersten Redilatation weitere, periphere Stents in die zuvor implantierten Baby-Stents eingesetzt. Zudem ist eine dritte Redilatation und damit eine Verlängerung des Untersuchungszeitraumes geplant.

Der durch eine Sollbruchstelle zerstörbare „Osypka-Baby Stent“ baut ebenfalls von vornherein auf dieses Konzept der Implantation eines zweiten größeren Stents, um die Funktion der Stents bis in das Erwachsenenalter aufrecht zu halten. Der Osypka-Stent besteht ebenfalls aus L 316 medizinischem Edelstahl, ist jedoch durch seine engmaschigeren Laserschnitte in seinem strukturellen Aufbau vergleichsweise stabiler als der PFM-Stent. Er ist in seiner Längsrichtung offen und an dieser Stelle durch chirurgisches Nahtmaterial, „Prolene- 6-0“, verbunden (Bild Nr. 29).

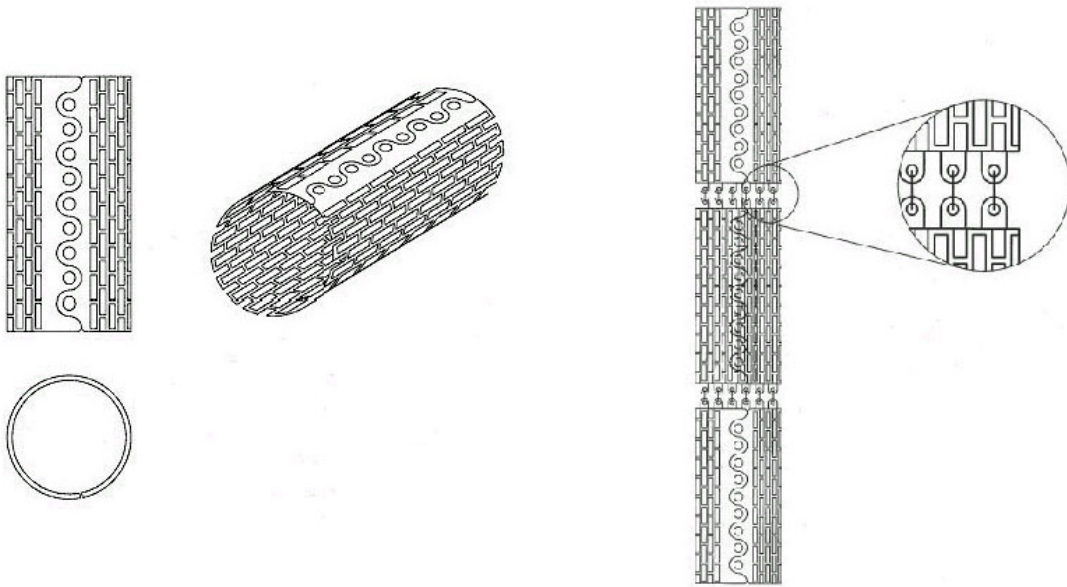


Abb. 29: Schematische Zeichnung des Osypka-Baby Stents. Die Stents haben in Längsrichtung eine Sollbruchstelle. Beide Seiten an der Sollbruchstelle haben Ösen und können darüber mit einer chirurgischen Naht verbunden werden. Auch bei diesem Stent können mehrere Segmente zusammengesetzt werden, um den Stent flexibel durch Nahtverbindungen zu verlängern

Die diesem Stent zugrundeliegende Philosophie besteht in seinem Einsatz im Neugeborenenalter und der Möglichkeit, ihn bis zu einem Durchmesser von 12 Millimetern redilatieren zu können. Dies entspricht dem Durchmesser der Aorta descendens bei einem anderthalb bis zweijährigen Kind. In diesem Alter ist eine Implantation eines herkömmlichen peripheren Stents ohne ein zu großes Risiko einer Gefäßverletzung auch bei einem arteriellen Zugang vertretbar. Bei der Implantation dieses zweiten Stents mit einem Durchmesser über 12 Millimetern wird gleichzeitig die chirurgische Naht des Baby-Stents an seiner

Sollbruchstelle gesprengt, so dass dieser Stent seine gefäßstützende Eigenschaft dem zweiten Stent überträgt.

In der bisher durchgeführten Pilotstudie, die einen Beobachtungszeitraum von 3 Wochen beinhaltete, konnte gezeigt werden, dass der Osypka-Stent derzeit problemlos über einen 5 French Zugang eingeführt werden kann, und dass eine Sprengung der chirurgischen Naht bei einem Prototyp durch Überdilatation von 5 auf 8 Millimeter möglich war (Bild Nr. 30 und 31).

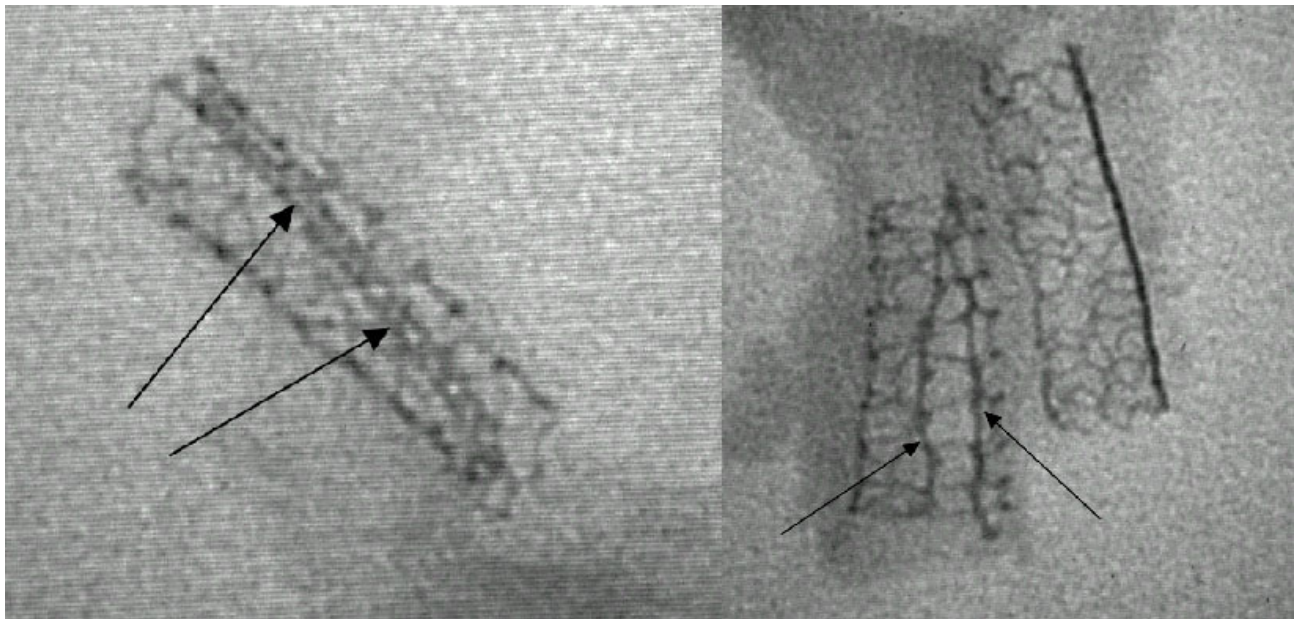


Abb. 30: Nach Implantation in die Arteria Carotis und die Arteria Subclavia wurde die Naht an der Sollbruchstelle (linkes Bild: Pfeile) eines der beiden Stents durch Redilatation gesprengt (rechtes Bild: Pfeile)

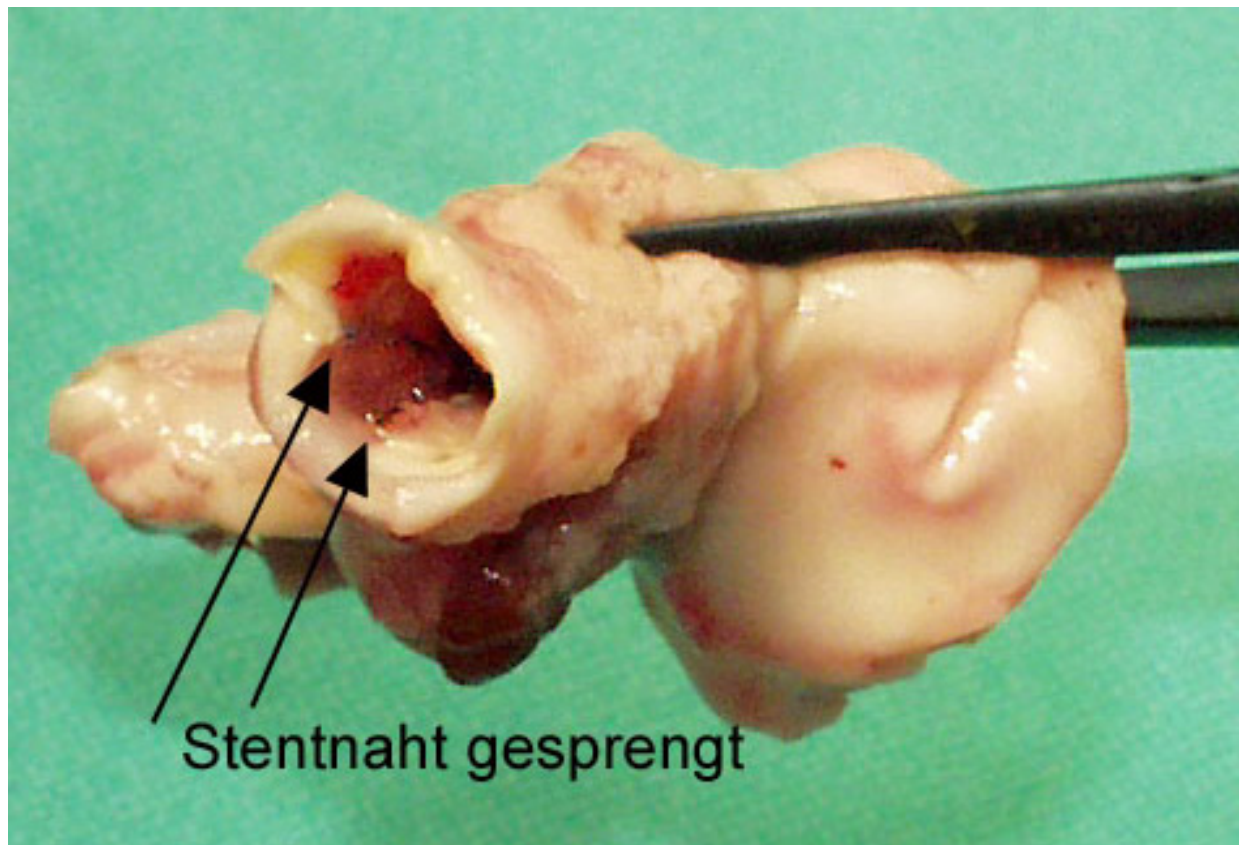


Abb. 31:

Bild Nr. 31: Nach Entnahme des Präparates zeigt sich bei dem redilatierten Stent, dass die Sollbruchstelle weit auseinander klafft

Diese Pilotstudie wurde an einem Tier durchgeführt, bei dem 2 Stents in die Arteria subclavia und den Truncus brachiocephalicus implantiert wurden. Die Stent-Prototypen waren für die Implantation in ein 5- 6 mm großes Gefäß entwickelt. Die Implantationen mit einem „Tyshak II“ Ballon über eine 5 French Einführungsschleuse war komplikationslos. Nach einem Beobachtungszeitraum von drei Wochen und einer Gewichtszunahme des Versuchstieres von 2,2 kg waren beide Stents angiographisch frei durchgängig. Die Nahtstelle des Stents, der in den Truncus brachiocephalicus implantiert worden war, wurde mit einem Ballondurchmesser von 8 mm erfolgreich gesprengt. Der zweite Stent wurde nicht redilatiert. Beide Stents werden derzeit histologisch und elektronenmikroskopisch untersucht.

Derzeit wird ein verfeinertes Design entwickelt, um zum einen den benötigten Zugang auf 4 French zu verkleinern und darüber hinaus den angestrebten Durchmesser, bei dem die Verbindung an der Sollbruchstelle erhalten bleibt, auf 12 Millimeter zu vergrößern.

Chronische Tierversuche sollen auch hier insbesondere die Gefäßwandreaktion auf die Interaktion der ineinander implantierten Gefäße untersuchen.

Der Einsatz biodegradierbarer Materialien bei der Herstellung von Stents mag für die zukünftige Entwicklung auf diesem Gebiet eine entscheidende Rolle spielen. Hier ist jedoch noch eine längere Entwicklungsphase zu erwarten, da es sich dabei nicht nur um den Einsatz von Implantaten sondern vielmehr einer Applikation von medikamentenähnlichen Stoffen handelt.

8. Zusammenfassung

Ziel dieser Arbeit ist es, die kurzfristige und mittelfristige Effektivität von Stent-Implantationen im Kindesalter und deren Limitationen anhand des Patientenkollektives der Klinik für Pädiatrie mit Schwerpunkt Kardiologie an der Humboldt Universität zu Berlin, Charité darzustellen.

Die in dieser Arbeit dargestellten Indikationen der Stent-Implantationen im Kindesalter sind vielschichtig. Neben den unterschiedlichen Läsionen, die zum Teil angeboren, also nativ, oder aber postoperativ entstanden sind, spielen unterschiedliche therapeutische Strategien eine hervorragende Rolle. Stent-Implantationen wurden sowohl als palliative Maßnahme mit der Notwendigkeit eines späteren operativen Eingriffs als auch als kurativer Eingriff mit der Intention eines lebenslangen Verbleibs im Körper der Patienten und einer lebenslangen Aufrechterhaltung ihrer Funktion als Gefäßstütze durchgeführt. Darüber hinaus wurde dargelegt, dass Stent-Implantationen im Kindesalter nicht allein operative Ergebnisse verbessern oder operative Eingriffe gänzlich ersetzen können. Vielmehr kann der Einsatz von Stents operative Maßnahmen vorbereiten oder sogar erst ermöglichen. Nicht zuletzt erfüllt die Stent-Implantation bei neuen, kombiniert chirurgisch/interventionellen Therapiekonzepten eine wichtige Funktion.

In einem Zeitraum von 7,5 Jahren wurden zwischen 1994 und 2001 in der Klinik für Pädiatrie mit Schwerpunkt Kardiologie der Humboldt-Universität zu Berlin, Charité bei 103 Patienten mit angeborenen Herzfehlern im Alter von einem Tag bis 34 Jahren (ein erwachsener Patient), im Mittel 4 Jahre (Median 1,1 Jahre) und einem Körpergewicht von 1,75 kg bis 75 kg, im Mittel 14,4 kg (Median 7,5 kg) Stent-Implantationen durchgeführt. Hierbei wurden 146/149 Stents erfolgreich in 115 Gefäßstenosen oder Ductus arteriosi eingesetzt. Den meisten Stent-Implantationen war eine erfolglose Ballondilatation vorangegangen.

Anders als bei Stent-Implantationen im Erwachsenenalter, bei denen die zugrundeliegenden Gefäßstenosen zumeist erworben sind und in der Mehrzahl der Fälle mit Gefäßwandverkalkungen einher gehen, fand sich in dem fast ausschließlich pädiatrischem Patientengut eine große Vielfalt struktureller Gefäßwandveränderungen als Ursache für eine erfolglose Ballondilatation. Hierzu gehörten: elastisches Rückstellkräfte verengter Gefäße (48,3%), kontrahierendes Ductusgewebe (34,2%), chirurgisch durch ein „Banding“ angelegte

Stenosen (6%), Stenosen aufgrund von Gefäß-„Kinking“ (4,7%), angeborene Gefäßhypoplasien (3,4%) und Stenosen verursacht durch Kompression von außen (3,4%).

Unabhängig von den zugrundeliegenden strukturellen Gefäßwandveränderungen wurden circa 50% der Stents (75/149) in native Gefäßstenosen, hierzu ist auch der Ductus arteriosus zu rechnen, implantiert, und eine annähernd gleiche Anzahl, 74/149 Stents wurde bei postoperativen Gefäßverengungen eingesetzt.

Die Anzahl und Schwere von Komplikationen bei diesem verhältnismäßig jungen Patienten ist bemerkenswert gering. Es kam bei 3/149 Stent-Implantationen zu einer akuten Stent-Dislokation, wovon 2 dieser Stents in einer Notfallsituation dislozierten, nachdem aufgrund der komplizierten anatomischen Verhältnissen ursprünglich von einer Stent-Implantation abgesehen worden war. Zwei weitere Stents dislozierten während der Nachbeobachtungszeit aufgrund einer fehlerhaften Positionierung während der Implantation.

Ein Stent, der in einen Ductus arteriosus implantiert wurde, mußte durch einen aorto-pulmonalen Shunt ersetzt werden, da er das Gefäß nicht vollständig überbrückte, und es dadurch zu einer akuten Restenose gekommen war, ein weiterer Stent verursachte ein kleines falsches Aneurysma am rechtsventrikulären Ausflußtrakt und mußte chirurgisch durch ein Homograft ersetzt werden.

Arterielle Gefäßverschlüsse wurden bei 6 Neugeborenen nach Stent-Implantation in Aortenisthmusstenosen oder Ductus arteriosi beobachtet.

Die Nachbeobachtungszeit betrug 1 Monat bis 7,5 Jahre, im Mittel 2,14 Jahre. Innerhalb dieses Zeitraumes verstarben 13 /103 Patienten, bei denen 22/149 Stents implantiert worden waren, unabhängig von der Stent-Implantation. Bei 11 Patienten wurden insgesamt 15 Stents operativ entfernt, wobei 13 dieser 15 Stents elektiv explantiert wurden.

Von den übrigen 112 Stents wurden 60 Stents insgesamt 79 Mal redilatiert, 15 Stents wurden zweimal und 4 Stents dreimal redilatiert. Der häufigste Grund für diese Redilatationen war in dem Körperwachstum der Patienten zu finden (58%). Weitere Gründe waren In-Stent Restenosen durch Intima Proliferation (25,5%) und Restenosen aufgrund von Kompressionen von außen (16,5%).

Drei weitere Stents wurden kurz nach ihrer Implantation in Aortenisthmusstenosen redilatiert, um die Gefahr einer Gefäßverletzung bei der initialen Implantation zu verringern.

Aufgrund der unterschiedlichen Indikationen und Lokalisationen der zugrundeliegenden Läsionen werden diese in der vorliegenden Arbeit getrennt behandelt. Es wurden Stents in

Pulmonalarterienstenosen (39,5%), Aortenisthmusstenosen (17,5%), den Ductus arteriosus (28,5%), Systemvenenstenosen (8,5%) und Pulmonalvenenstenosen (6%) implantiert. Zusätzlich wurde eine Einteilung in palliative Implantationen (40%) und kurative Implantationen (60%) vorgenommen. Diese Unterteilung ist notwendig, da es sich bei den Stents, die im Neugeborenen und Säuglingsalter implantiert wurden, in den meisten Fällen um Koronarstents handelt und diese dem Körperwachstum der Patienten nicht ausreichend angepaßt werden können.

Das häufigste Anwendungsgebiet von Stent-Implantationen im Kindesalter ist auch in dem hier vorliegenden Patientengut das pulmonalarterielle Gefäßsystem. Dies liegt nicht zuletzt daran, dass diese Läsionen häufig schlecht oder gar nicht chirurgisch erreichbar sind, und die operativen Ergebnisse oft unbefriedigend sind.

Die Mehrheit der Stents (78%) wurden kurativ mit der Intention einer lebenslangen Verweildauer implantiert. Die meisten palliativ implantierten Stents wurden in den pulmonalarteriellen Hauptstamm nach interventioneller Eröffnung einer Pulmonalatresie oder in restenosierte Homografts im rechtsventrikulären Ausflußtrakt implantiert mit dem Ziel, einen operativen Homograftwechsel zu verzögern.

Von den 58 erfolgreich implantierten Stents wurden 10 während einer mittleren Nachbeobachtungszeit von 2,1 Jahren chirurgisch entfernt. Neben drei palliativ implantierten Stents wurden 7 Stents im Rahmen eines Homograftwechsels explantiert. Die chirurgischen Entfernungen waren komplikationslos und erschwerten, nach Aussagen der Chirurgen, die operativen Eingriffe nicht.

Im Nachbeobachtungszeitraum wurden 31 Stents insgesamt 44 Mal redilatiert. Gründe für Redilatationen der verbliebenen Stents waren: Anpassung an das Körperwachstum der Patienten (52%), In-Stent Restenosen aufgrund von Intima Proliferation (18%) und Kompression von außen (30%). Die relativ große Anzahl von Stents mit In-Stent Stenosen aufgrund von Intima Proliferationen kann in diesem Patientenkollektiv in Zusammenhang mit turbulenten Flußverhältnissen in diesen Stents gebracht werden. Hier sind weitere Untersuchungen an größeren Patientengruppen notwendig, um die Ursache für diese Intima Proliferationen in „gestenteten“ Pulmonalarterien zu klären.

Zusammenfassend ist die Stent-Implantation in stenosierte Pulmonalarterien eine erfolgreiche Methode, die nicht nur eine Alternative zu chirurgischen Eingriffen in diesem Gebiet darstellt sondern aufgrund der Lokalisationen der Läsionen häufig als einzige therapeutische Option anzusehen ist.

Der Gebrauch von Stents bei der Behandlung von Aortenisthmusstenosen im Kindesalter ist weniger verbreitet. Dies mag unter anderem daran liegen, dass insbesondere die Behandlung nativer Aortenisthmusstenosen eine Domäne der Chirurgie ist und damit die interventionelle Behandlung ein direkt konkurrierendes Verfahren zu operativen Standardtherapien darstellt.

Die hier vorliegende Studie besteht trotz der limitierten Zahl von nur 22 Patienten, bei denen insgesamt 26 Stents implantiert wurden, aus einem interessanten und heterogenen Patientenkollektiv, bei dem neue therapeutische Ansätze in der Behandlung dieses Krankheitsbildes aufgeführt werden.

Es wurden 8 Patienten mit postoperativen Isthmusstenosen und 9 Patienten mit nativen Isthmusstenosen durch die Implantation von insgesamt 18 Stents kurativ behandelt. Bemerkenswert in der Gruppe der nativen Isthmusstenosen ist das relativ geringe mittlere Alter der Patienten von 5,5 Jahren. Verglichen mit der Literatur scheint sich hier eine Tendenz abzuzeichnen, dass sich das Alter der behandelten Patienten vom Jugendlichen und jungen Erwachsenen in den letzten Jahren weiter bis in das Kleinkindesalter vorverlagert.

Potentielle Komplikationen, die damit einher gehen, sind arterielle Gefäßverschlüsse aufgrund der relativ großen Einführungsschleusen. Diese wurden auch bei unseren Patienten in drei Fällen beobachtet, waren jedoch aufgrund einer modifizierten Implantationstechnik mit der es möglich war, die Einführungsbestecke zu miniaturisieren, verhältnismäßig selten.

Während der Nachbeobachtungszeit wurde ein Stent aufgrund einer späten Dislokation chirurgisch entfernt. Von den verbleibenden 17 Stents bei 16 Patienten wurden bei 9 Patienten 10 implantierte Stents insgesamt 14 mal redilatiert. Der Grund für diese Redilatationen war fast ausschließlich das Körperwachstum der Patienten. Allerdings wurden bei zwei Patienten frühzeitig Redilatationen durchgeführt, da die Stents bei der Implantation weit unter dem erwünschten Durchmesser eingesetzt wurden, um eine mögliche Aneurysma-Bildung zu verhindern. Diese Vorgehensweise entspricht eher einer „schrittweisen“ Implantation als einer frühen Redilatation.

Trotz der relativ geringen Patientenzahl sind die Ergebnisse dieser interventionellen Behandlung durch Stent-Implantation von nativen und postoperativen Isthmusstenosen einschließlich ihrer Nachbehandlung als sehr gut zu beurteilen. Ein qualitativer Unterschied zwischen postoperativ „gestenteten“ Läsionen und den nativen behandelten Stenosen ist in dem hier vorgestellten Patientengut nicht erkennbar.

In einer dritten Gruppe von Patienten mit Aortenisthmusstenosen wurden Koronarstents als Palliation bei Neugeborenen mit Aortenisthmusstenosen oder Aortenbogenhypoplasien eingesetzt. Stent-Implantationen in dieser Lokalisation und Altersgruppe wurden bisher

lediglich in einer einzelnen Fallbeschreibung veröffentlicht. In unserem Patientenkollektiv werden fünf Neugeborene in kritischem klinischen Zustand beschrieben. Bei ihnen wurde eine Implantation von insgesamt 7 Stents entweder als palliative, operationsvorbereitende Maßnahme durchgeführt (n=3) oder als palliativer Notfalleingriff unmittelbar postoperativ, dass heißt 2 Stunden oder 2 Tage nach operativer Korrektur des Aortenisthmus (n=2). Die vorläufigen Ergebnisse dieser therapeutischen Strategien sind sehr ermutigend.

Während eines Nachbeobachtungszeitraumes von einem bis 13 Monaten wurden 3/7 Stents insgesamt viermal redilatiert. Bei 3/5 Patienten wurden die Stents innerhalb dieses Zeitraumes operativ im Rahmen einer Norwood 1 Operation und zwei Aortenisthmus-Rekonstruktionen explantiert. Die operative Entfernung war komplikationslos und führte zu keiner Verzögerung des operativen Eingriffes. Bei einem Patienten mit hypoplastischem Bogenanteil nach korrigierender Operation eines unterbrochenen Aortenbogens wurde der früh-postoperativ implantierte Stent während einer Nachbeobachtungszeit von 6 Monaten bereits zweimal redilatiert. Ein zweiter operativer Eingriff ist geplant, wenn der Stent zu seinem maximalen Durchmesser aufgedehnt ist. Der fünfte Patient verstarb nach operativem Verschluß eines großen Ventrikelseptumdefektes.

Mit diesem Therapiekonzept konnte gezeigt werden, dass die Implantation von Stents im Neugeborenen- und Säuglingsalter als Notfalleingriff in einzelnen Fällen sehr effektiv ist. Zudem scheint hier, gerade für Patienten mit komplexen Herzfehlern oder für Patienten mit akut lebensbedrohlichen postoperativen Stenosen, eine wenig belastende „Übergangstherapie“ in unmittelbarem Zusammenhang mit vorausgegangenen oder geplanten chirurgischen Eingriffen gefunden. Voraussetzung für die Planung und Durchführung dieser therapeutischen Strategien ist eine enge Zusammenarbeit zwischen den Herzchirurgen und den interventionell arbeitenden Kinderkardiologen.

Die Stent-Implantation in den Ductus arteriosus bei Neugeborenen und Säuglingen mit ductus-abhängiger Zirkulation wurde 1994 als Routineverfahren an der Charité eingeführt. Seit 1994 wurden an der Charité bei 28 Patienten 40/42 Stents erfolgreich in den Ductus arteriosus implantiert. Das Alter der Patienten lag zwischen einem Tag und 126 Tagen, im Mittel 15 Tage und das Körpergewicht zwischen 1,8 kg und 4 kg, im Mittel 3,1 kg. Während den Interventionen kam es akut zu zwei Stent-Dislokationen bei einem Neugeborenen während eines Notfall-Herzkatheters. Späte Komplikationen betrafen arterielle Gefäßverschlüsse bei drei Kindern nach der Intervention und Restenosen bei vier Patienten. Die Restenosen traten an kurzen, nicht vom Stent bedeckten Abschnitten des Ductus auf und

wurden entweder durch eine erneute Stent-Implantation (n=3) oder die chirurgische Anlage eines aorto-pulmonalen Shuntes behandelt.

Obwohl die zugrundeliegenden Herzfehler dieser Patienten sehr komplex und heterogen sind, wurden die Patienten anhand ihres Herzfehlers und gemessen an dem therapeutischen Konzept in zwei Gruppen unterteilt.

Zehn Kinder mit kritischer Pulmonalstenose oder Pulmonalatresie, intaktem Ventrikelseptum und hypoplastischen rechten Ventrikel wurden vorerst ausschließlich interventionell behandelt. Hierbei wurde die Pulmonalklappe eröffnet und/oder dilatiert und in einem zweiten Schritt der Ductus arteriosus durch Stent-Implantationen versorgt. Bei sechs dieser zehn Patienten verschlossen sich die „gestenteten“ Ductus nach 4-21 Monaten spontan aufgrund von Intima-Proliferationen, während sich die hypoplastische rechten Ventrikel in ihrer Größe entwickelten. Im weiteren Nachbeobachtungszeitraum von 2-5 Jahren waren keine weiteren Therapiemaßnahmen notwendig, und jegliche operativen Eingriffe, letztlich auf eine Fontan Zirkulation hinauslaufend, konnten bei diesen Patienten durch die initialen Interventionen ersetzt werden. Einer der zehn Patienten hatte eine zu ausgeprägte rechtsventrikuläre Hypoplasie, so dass bei ihm eine zusätzliche Glenn Operation geplant ist. Zwei Kinder kamen aus auswärtigen Zentren, ein Kind verstarb unabhängig von der Stent-Implantation.

Bei den übrigen 18 Kindern mit komplexen Herzfehlern wurden die Stents als Alternative zu einer aorto-pulmonalen Shunt Operation eingesetzt. Von diesen 18 Patienten verstarben 8 im weiteren Verlauf unabhängig von der initialen Stent-Implantation vor oder nach der geplanten korrigierenden oder palliativen Operation. Bei sechs der zehn überlebenden Kindern wurden 7 Redilatationen 3 bis 18 Monate nach Stent-Implantation durchgeführt. Sechsmal war die Redilatation aufgrund von Intima-Proliferation innerhalb der Stents notwendig, einmal war das Körperwachstum Ursache für eine erforderliche Erweiterung des Stents.

Im Vergleich zu den mehrfachen operativen Schritten, die notwendig sind, bei Patienten mit Pulmonalatresie, intaktem Ventrikelseptum und hypoplastischen rechten Ventrikel eine Fontan Zirkulation zu etablieren, stellt die interventionelle Eröffnung der Pulmonalklappe, gefolgt von einer Stent-Implantation in den Ductus arteriosus eine attraktive, minimal invasive Alternative dar. Die Intima Proliferationen im Bereich der Stents, die häufig zu einem Verschluss des Ductus führte, war bei diesen Patienten erwünscht, da hierdurch ein chirurgischer oder interventioneller Verschluss dieser Gefäße letztlich umgangen werden konnte.

Die Stent-Implantation in den Ductus arteriosus als Ersatz zu einer aorto-pulmonalen Shunt Operation ist durchführbar und erspart den Patienten in aller Regel eine von mehreren

notwendigen Operationen. Hinzu kommt, dass komplexe chirurgische Eingriffe zu einem späteren Zeitpunkt an einem bis dahin unberührten Operationssitus vorgenommen werden können. In-Stent Restenosen aufgrund von Intima-Proliferationen müssen jedoch bei einer geplant längeren Shunt-Funktion der Stents ins Kalkül gezogen werden und können Redilatationen erforderlich machen.

Die auffällig hohe Zahl der Todesfälle in diesem Patientenkollektiv erklärt sich jedoch in erster Linie in den sehr komplexen Szugrundeliegenden Herzfehlern.

Stent-Implantationen in Systemvenenstenosen wurden bei 12 Patienten im Alter von 2,2 Jahren bis 14,4 Jahren, im Mittel 6,4 Jahren und einem Körpergewicht von 19 bis 35,3 kg, im Mittel 18,5 kg durchgeführt. Es kam zu einer späten Stent-Dislokation aufgrund einer Fehlpositionierung bei der Implantation. Ein zweiter Stent wurde in die venöse Stenose eingesetzt.

Während einer Nachbeobachtungszeit von 1 bis 4 Jahren wurden 7 Stents durch eine Redilatation dem Wachstum der Patienten angepaßt. Intima-Proliferationen wurden nicht beobachtet.

Bei 9/12 dieser Patienten handelte es sich weder um eine angeborene Stenose, noch um eine postoperative „Komplikation“. Hier wurde im Rahmen eines neuen chirurgisch/interventionellen Therapiekonzeptes ein chirurgisches „Banding“ an einer zuvor geschaffenen Anastomose zwischen dem rechten Vorhof und der rechten Pulmonalarterie angelegt. Dabei wurde während einer modifizierten bidirektionalen Glenn Operation eine anatomische Bedingung geschaffen, die eine interventionelle Fontan-Komplettierung, unter anderem durch Stent-Implantation in das zuvor angelegte Banding, ermöglichen. Durch diese Methode konnte ein schonender Übergang zu einer Fontan Zirkulation, ohne Operation und ohne Intubationsnarkose geschaffen werden. Aufgrund der hohen Kosten dieser Interventionen - zusätzlich zu der Stent-Implantation wurden bei jedem der Patienten 3-5 Schirmokkluder implantiert - wird diese Methode jedoch in Zukunft wahrscheinlich nur bei Patienten mit einem hohen Risiko für eine Fontan-Operation eine realistische Alternative zu operativen Standardverfahren bieten.

Sechs Pulmonalvenenstenosen, 5 postoperative und eine native Stenose wurden bei drei Patienten im Alter von 5 Wochen bis 7 Monaten und einem mittleren Körpergewicht von 5,4 kg durch die Implantation von 9 Stents therapiert. Während einer Nachbeobachtungszeit von 1, 10 und 49 Monaten kam es zu einem Verschuß von zwei der sechs Gefäße und zu einer

hochgradigen Restenose aufgrund von Intima-Proliferation bei drei weiteren Gefäßen. Zwei der neun Stents wurden während Redilatationen eingesetzt. Ein Patient, bei dem insgesamt sieben Stents in vier Pulmonalvenenstenosen implantiert wurden, verstarb letztlich zu Hause an einem erneuten akuten Lungenödem.

Die Zahl der Patienten mit Pulmonalvenenstenosen bei denen Stent implantiert wurden, ist außerordentlich gering, die Ergebnisse jedoch in Einklang mit der Literatur so unbefriedigend, dass derzeit die Implantation von herkömmlichen Stents in native oder postoperative Pulmonalvenenstenosen als wenig effektiv angesehen werden muß.

Gefäßstenosen bei Kindern mit angeborenen Herzfehlern haben in ihrer Ursache und strukturellen Beschaffenheit eine große Variationsbreite. Es können nahezu alle Gefäße betroffen sein. Bei der Behandlung dieser Gefäßstenosen sind interventionelle Methoden, gemessen an ihren Ergebnissen, oftmals den chirurgischen Verfahren gleichzusetzen oder ihnen in speziellen Fällen überlegen.

Der Vorteil von Stent-Implantationen gegenüber einfachen Ballondilatationen besteht in der effektiven, dauerhaften Beseitigung der Gefäßstenosen. Bei Patienten im Säuglings- und Kindesalter müssen implantierte Stents jedoch dem Körper- und Gefäßwachstum entsprechend regelmäßig redilatiert werden. In der vorliegenden Arbeit wurde gezeigt, dass Stent-Implantation in nahezu jeder Altersgruppe erfolgreich durchgeführt werden können. Insbesondere bei der Behandlung von Kindern mit komplexen angeborenen Herzfehlern können Stents einen großen therapeutischen Nutzen haben. Ein wesentlicher Benefit für die Patienten mit komplexen Vitien besteht darin, dass die Anzahl der für die Behandlung notwendigen operativen Eingriffe reduziert werden kann.

Bei den Verlaufsuntersuchungen, bei denen routinemäßig Redilatationen aufgrund des Körperwachstums der Patienten durchgeführt wurden, fanden sich häufig In-Stent Stenosen in „gestenteten“ Pulmonalvenenstenosen, „gestenteten Ductus arteriosi aber auch vereinzelt in pulmonalarteriell implantierten Stents. Eine eindeutige Ursache für die Entwicklung von Intima-Hyperplasien an diesen Orten ist bislang noch nicht gefunden, so dass hier weitere Untersuchungen notwendig scheinen. Während ein spontaner Verschluß des Ductus in einzelnen Fällen sogar erwünscht ist, ist von einem Einsatz von Stents in Pulmonalvenenstenosen aufgrund der rapiden und ausgeprägten Bildung von Intima Proliferationen eher generell abzuraten. Eine Beurteilung bezüglich der klinischen Relevanz von Intima Proliferationen in pulmonalarteriellen Stents ist aufgrund der geringen Anzahl in

dem vorgestellten Patientenkollektiv derzeit nicht möglich. Da bei diesen Stenosen jedoch relativ häufig Stent-Implantationen durchgeführt werden und zu erwarten ist, dass diese Anzahl zukünftig ansteigen wird, sollten weitergehende multizentrische Untersuchung von In-Stent Stenosen in diesem Bereich erfolgen.

Die wesentliche Limitation der Stent-Implantation im Kindesalter ist in den verwendeten Stents zu sehen. Die Tatsache, dass viele der Stent-Implantationen in diesem Patientenkollektiv „palliativ“ genannt sind, bedeutet in aller Regel nicht, dass diese Patienten lediglich eine passagere Gefäßerweiterung benötigten, sondern es bedeutet viel mehr, dass aufgrund der geringen Körpergröße der Kinder und der damit verbundenen kleinen Gefäßverhältnisse nur die Implantation von Koronarstents möglich war, und diese dem Größenwachstum nicht ausreichend angepaßt werden können. Mit anderen Worten liegt die Limitation darin, dass die verwendeten Stents nicht für die Bedürfnisse heranwachsender Patienten entwickelt wurden sondern für die Bedürfnisse erwachsener Patienten mit koronaren oder peripheren erworbenen Gefäßerkrankungen. Aus diesen vorhandenen Stents wählt der interventionell arbeitende Kinderkardiologie diejenigen aus, die den Erfordernissen der Stenosen seiner Patienten am nächsten kommen.

Wie in der vorliegenden Arbeit gezeigt wurde hat sich gerade in der Kinderkardiologie ein breites Anwendungsgebiet für den Einsatz von Stents entwickelt. Daher ergab sich die Notwendigkeit, an der Entwicklung neuer Stent-Technologien zu arbeiten, die speziell auf pädiatrische Patienten zugeschnitten sind. In den Zukunftsaussichten wird der derzeitige Stand dieser Entwicklungen dargestellt. Hier werden zwei völlig neuartige Stents vorgestellt, die sich in ihrem Design und ihrer Mechanik deutlich voneinander unterscheiden. Ihnen gemeinsam ist eine Philosophie, die es ermöglichen soll, diese Stents im Neugeborenenalter zu implantieren, wobei jedoch durch ihr hohes Potential an „Überdehnbarkeit“ ein lebenslanger Verbleib im Körper der Patienten erreicht werden soll. Ihre Funktion als Gefäßstütze sollen sie dabei nur so lange wahrnehmen, bis die Patienten in einem Alter sind, in dem man größere, derzeit gebräuchliche „periphere“ Stents zu ihrer Unterstützung in diese sogenannten „Baby- Stents“ implantieren kann, ohne dabei eine schwerwiegende Verletzung des zuführenden Gefäßes zu riskieren.

Eine folgerichtige Weiterentwicklung dieser „zerstörbaren Baby-Stents“ läge in der Entwicklung neuer Stent-Materialien wie zum Beispiel resorbierbarer Stoffe. Diese Entwicklung wird jedoch nach aller Wahrscheinlichkeit noch einen längeren Zeitraum in

Anspruch nehmen, da diese Stoffe im Körper der Kleinkinder resorbiert werden und damit letztlich die Eigenschaften von Medikamenten besitzen werden.

9. Literatur

- (1) Abdulhamed JM, Alyousef SA, Mullins CE. Endovascular stent placement for pulmonary venous obstruction after Mustard operation for transposition of the great arteries. *Heart* 1996; 75: 210-2
- (2) Abrams SE, Walsh KP, Diamond M, Clarkson MJ, Sibbons P. Radiofrequency thermal balloon angioplasty maintains arterial duct patency in neonatal lambs. *Circulation* 1992; 86: I 631
- (3) Abrams SE, Walsh K. Arterial duct morphologies with reference to angioplasty and stenting. *Int J Card* 1993; 40: 27-33
- (4) Alagille D, Odievre M, Gautier M, Dommergues JP. Hepatic ductular hypoplasia associated with characteristic focus, vertebral malformation, retarded physical, mental and sexual development, and cardiac murmur. *J Pediatr* 1975; 86 :63-71
- (5) Albiero R, Adamian M, Kobayashi N, Amato A, Vaggetti M, Di Mario C, Colombo A. Short and intermediate-term results of 32P radioactive beta-emitting stent implantation in patients with coronary artery disease: the Milan dose-response study. *Circulation* 2000; 101:18-26
- (6) Alcibar J, Pena N, Onate A, Cabrera A, Galdeano JM, Pastor E, Iguzo R, Vitoria Y, Gomez S, Arana JI, Barrenechea JI: Primary stent implantation in aortic coarctation. Mid-term follow-up. *Rev Esp Cardiol* 2000; 52:792-804
- (7) Al-Lamee KG, Taktak YS. New methods for surface modification and covalent attachment of heparin. *Med Device Tech* 1998; 9: 24-7
- (8) Almagor Y, Prevosti LG, Bartorelli AL, Keren G, Ferrans VJ, Jones M, Leon MB. Balloon-expandable stent implantation in stenotic right heart valve conduits. *J Am Cardiol* 1990; 16: 1310-4
- (9) Alt E, Haehnel I, Beilharz C, Prietzel K, Preter D, Stemberger A, Flidner T, Erhardt W, Schomig A. Inhibition of formation after experimental coronary artery stenting: a new biodegradable stent coating releasing hirudin and prostacyclin analogue iloprost. *Circulation* 2000; 101:1453-1458
- (10) Anjos R, Qureshi SA, Rosenthal E, Murdoch I, Hayes A, Parsons J, Baker EJ, Tynan M. Determinants of hemodynamic results of balloon dilation of aortic recoarctation. *Am J Cardiol* 1992; 69: 665-71
- (11) Babic U, Grujicic S, Djuricic Z, Vucinic M. Transcatheter closure of atrial septal defect. *Lancet* 1990; II:336-337

- (12) Bacha EA, Almodovar M, Wessel DL, Zurakowski D, Mayer JE, Jonas RA, del Nido PJ. Surgery for coarctation of the aorta in infants weighing less than 2 kg. *Ann Thorac Surg* 2001; 71: 1260-4
- (13) Beekman RH, Rocchini AP, Dick M II, Snider AR, Crowley DC, Serwer GA, Spicer RL, Rosenthal A. Percutaneous balloon angioplasty for native coarctation of the aorta. *J Am Coll Cardiol* 1987; 10: 1078-1084
- (14) Benson LN, Nykanen D, Freedom RM. Endovascular stents in congenital heart disease. *Prog Cardiovasc Disease* 1996; 39: 165-86
- (15) Blum U, Langer M, Spillner G, Mialhe C, Beyersdorf F, Buitrago-Tellez C, Voshage G, Duber C, Schlosser V, Cragg AH. Abdominal aortic aneurysm: preliminary technical and clinical results with transfemoral placement of endovascular self-expanding stent-grafts. *Radiology* 1996; 198: 25-31
- (16) Bökenkamp R, Kaulitz R, Hausdorf G, et al. Stepwise interventional approach in a neonate with pulmonary valve atresia and intact ventricular septum. *Eur J Pediatr* 1998; 157: 885-9
- (17) Brewer L, Fosburg RG, Mulder GA, Verska JJ. Spinal cord complication following surgery for coarctation of the aorta. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1972; 64: 368-81
- (18) Bridges ND, Jonas RA, Mayer JE, Flanagan MF, Keane Jf, Castaneda AR. Bidirectional cavopulmonary anastomosis as interim palliation for high risk fontan candidates. *Circulation* 1990; 82 (suppl 4): IV 170-6
- (19) Bridges ND, Lock JE, Castaneda AR. Baffle fenestration with subsequent transcatheter closure. *Circulation* 1990; 82: 1681-9
- (20) Briguori C, De Gregorio J, Nishida T, Adamian M, Albiero R, Tucci G, Di-Mario C, Colombo A. Polytetrafluoroethylene-covered stent for the treatment of narrowing in aorticocoronary saphenous vein grafts. *Am J Cardiol* 2000; 86:343-346
- (21) Bulbul ZR, Bruckheimer E, Love JC, Fahey JT, Hellenbrand WE. Implantation of balloon-expandable Stents for coarctation of the aorta: Implantation data and short-term results. *Cathet Cardiovasc Diagn* 1996; 39: 36-42
- (22) Burrows PE, Benson LN, Williams WG, Trusler GA, Coles J, Smallhorn JF, Freedom RM. Iliofemoral arterial complications of balloon angioplasty for systemic obstructions in infants and children. *Circulation* 1990; 82: 1697-1704
- (23) Carrel A. Results of permanent intubation of the thoracic aorta. *Surg Gyn Obst* 1912; 15:245-8
- (24) Carter A, Laird JR, Bailey LR, Hoopes TG, Farb A, Fischell DR, Fischell RE, Fischell TA, Virmani R. Effect of endovascular radiation from beta-particle emitting stent in a porcine coronary restenosis model. A dose response study. *Circulation* 1996; 94: 2364-8

- (25) Castaneda-Zuniga WR, Lock JE, Vlodaver Z, Rusnak B, Rysavy JP, Herrera M, Amplatz K. Transluminal dilation of coarctation of the abdominal aorta. An experimental study in dogs. *Radiology* 1982; 143:693-7
- (26) Castaneda W. From Glenn to Fontan: a continuing evolution. *Circulation* 1992; 86 [Suppl]: 1180-4
- (27) Chang AC, Hanley FL, Wernovsky G, Rosenfeld HM, Wessel DL, Jonas RA, Mayer JE, Lock JE, Castaneda AR. Early bidirectional cavopulmonary shunt in young infants: postoperative course and early results. *Circulation* 1993; 88: 49-58
- (28) Chang AC, Hanley FL, Lock JE, Castaneda AR, Wessel DL. Management and outcome of low birth weight neonates with congenital heart disease. *J Pediatr* 1994; 124: 461-6
- (29) Cheatham J, Fletcher S, Foreman C et al Early experience using endovascular stents in children with coarctation of the aorta: promising results but proceed with caution [abstract]. *Cardiol Young* 1998; 9 (suppl 1): 11
- (30) Coe J, Olley P. A novel method to maintain ductus arteriosus patency. *J Am Coll Cardiol* 1991; 18: 3: 837-41
- (31) Coles JG, Yemets I, Najm HK, Lukanich JM, Perron J, Wilson GJ, Rabinovitch M, Nykanen DG, Benson LN, Rebeyka IM, et al. Experience with repair of congenital heart defects using adjunctive endovascular devices. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1995; 110:1513-20
- (32) Conte S, Lacour-Gayet F, Serraf A, Sousa-Uva M, Bruniaux J, Touchot A, Planche C. Surgical management of neonatal coarctation. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1995; 109(4):663-675
- (33) Coulson JD, Jennings RB, Johnson DH. Pulmonary venous atrial obstruction after the Senning procedure: relief by catheter balloon dilation. *Br Heart J* 1990; 64: 160-2
- (34) Coulson JD, Bullaboy CA. Concentric placement of stents to relieve an obstructed anomalous pulmonary venous connection. *Cath Cardiovasc Diagn* 1997; 42:201-4
- (35) Cox D. Effects of local delivery of heparin and methotrexate on neointimal proliferation in stented porcine coronary arteries. *Coron Artery Dis* 1992; 3: 237-48
- (36) Crawford C, Nylin G. Congenital coarctation of the aorta and its surgical treatment. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1945; 14:347-61
- (37) Cragg A, Lund, Rysavy J, Castaneda F, Castaneda-Zuniga W, Amplatz K. Nonsurgical placement of arterial endoprotheses: a new technique using nitinol wire. *Radiology* 1983; 147:261-3
- (38) Cullen S, Ho SY, Shore D. Congenital stenosis of pulmonary veins-failure to modify natural history by intraoperative placements of stents. *Cardiol Young* 1994; 4:395-8

- (39) Das GS, Voss G, Jarvis G, Wyche K, Gunther R, Wilson RF. Experimental atrial septal defect closure with a new, transcatheter, self-centering device. *Circulation* 1993; 88:1754-64
- (40) De Scheerder IK, Wang K, Wilczek KL, Meuleman D, Van Amsterdam R, Vogel G, Piessens J, Van de Werf F. Experimental study of thrombogenicity and foreign body reaction induced by heparin-coated coronary stents. *Circulation* 1995; 92:1-537 (abst. Suppl I)
- (41) DeLeon SY, Gidding SS, Ilbawi MN, Idriss FS, Muster AJ, Cole RB, Paul MH. Surgical management of infants with complex cardiac anomalies associated with reduced flow and total anomalous venous drainage. *Ann Thorac Surg* 1987; 43:201-11
- (42) DeLezo JS, Sancho M, Pan M, Romero M, Olivera C, Luque M. Angiographic follow-up after balloon angioplasty for coarctation of the aorta. *J Am Coll Cardiol* 1989; 13: 689-695
- (43) Diethrich EB, Heuser RR, Cardenas JR, Eckert J, Tarlian H. Endovascular technique in adult aortic coarctation: the use of stents for native and recurrent coarctation repair. *J Endovasc Surg* 1995; 2:183-8
- (44) Dorros G, Jaff M, Mathiak L. Multicenter Palmaz stent renal artery stenosis revascularization registry report: 4-year follow-up of 1058 successful patients. In Henry M, Amor M. Tenth interventional course book of peripheral vascular intervention 1999: 399-406
- (45) Dotter CT, Judkins MP. Transluminal treatment of atherosclerotic obstruction: description of a new technique and preliminary report of its application. *Circulation* 1964; 30:654-60
- (46) Dotter CT. Transluminally-placed coilspring endarterial tube grafts: Long-term patency in canine popliteal artery. *Invest Radiol* 1969; 4:329-32
- (47) Dotter CT, Buschmann RW, McKinney MK, Rosch J. Transluminal expandable nitinol stent grafting: preliminary report. *Radiology* 1983; 147:259-60
- (48) Driscoll DJ, Hesslein PS, Mullins CE. Congenital stenosis of individual pulmonary veins: Clinical spectrum and unsuccessful treatment of transvenous balloon dilation. *Am J Cardiol* 1982; 49:1767-72
- (49) Ebeid MR, Pietro LR, Latson LA. Use of balloon expandable stents for coarctation of the aorta: initial results and intermediate follow-up. *J Am Coll Cardiol* 1997; 30:1847-52
- (50) Fawzy ME, Dunn B, Galal O, Wilson N, Shaikh A, Sriram R, Duran CMG. Balloon coarctation angioplasty in adolescents and adults: early and intermediate results. *Am Heart J* 1992; 124: 167-171
- (51) Fermanis G, Ekangaki A, Salmon A, Keeton BR, Shore DF, Lamb RK, Monro JL. Twelve year experience with modified Blalock-Taussig shunt in neonates. *Eur J Cardiothorac Surg* 1992; 6: 586-9

- (52) Fink C, Peuster M, Hausdorf G: Endovascular stenting as an emergency treatment for neonatal coarctation. *Cardiol Young* 2000 Nov;10: 644-6
- (53) Fischer G, Kramer HH, Stieh J, Harding P, Jung O. Transcatheter closure of secundum atrial septal defects with the new self-centering Amplatzer Septal Occluder. *Eur Heart J* 1999; 20 (7): 541-9
- (54) Fischman DL, Leon MB, Baim DS, Schatz RA, Savage MP, Penn I, Detre K, Veltri L, Ricci D, Nobuyoshi M, et al. A randomized comparison of coronary-stent placement and balloon angioplasty in the treatment of coronary artery disease. *N Engl J Med* 1994; 331:496-501
- (55) Fogelman R, Nykanen D, Smallhorn JF, McCrindle BW, Freedom RM, Benson LN. Endovascular stents in the pulmonary circulation. Clinical impact on management and medium-term follow-up. *Circulation* 1995; 92: 881-5
- (56) Forßmann W. Die Sondierung des rechten Herzens. *Klin Wochenschr* 1929; 8: 2085
- (57) Frias PA, Meranze SG, Graham TP, Doyle TP. Relief of right ventricular to pulmonary artery conduit using self-expandable stent. *Cath Cardiovasc Intervent* 1999; 47: 52-4
- (58) Garson A Jr, Nihill MR, McNamara DG, Cooley DA. Status of the adult and adolescent after repair of tetralogy of Fallot. *Circulation* 1979; 59: 1232-40
- (59) Gibbs JL, Rothmann MT, Rees MR, Parsons JM, Blackburn ME, Ruiz CE. Stenting of the arterial duct: a new approach to palliation for pulmonary atresia. *Br Heart J* 1992; 67: 240-7
- (60) Gibbs JL. Stenting the arterial duct. *Arch Dis Child* 1995; 72: 196-7
- (61) Gibbs JL, Uzun O, Blackburn ME, Wren C, Hamilton JR, Watterson KG. Fate of the stented arterial duct. *Circulation* 1999; 99: 2621-5
- (62) Glass ICH, Mustard WT, Keith JD. Coarctation of the aorta in infants. *Pediatrics* 1960; 26: 109-21
- (63) Grifka RG, Vick GW, O'Laughlin MP, Myers TJ, Morrow WR, Nihill MR, Kearney DL, Mullins CE: Balloon expandable intravascular stents: Aortic implantation and late further dilation in growing minipigs. *Am Heart J* 1993;126:979-984
- (64) Gross RE. Surgical correction for coarctation of the aorta. *Surgery* 1945; 18:673-8
- (65) Grüntzig AR. Die perkutane transluminale Rekanalisation chronischer arterieller Verschlüsse (Dotter-Prinzip) mit einem doppelumigen Dilatations-Katheter. *Fortschr Roentg* 1976; 124: 80
- (66) Hakim F, Hawelleh AA, Goussous Y, Hijazi ZM. Simultaneous stent implantation for coarctation of the aorta and closure of patent ductus arteriosus using the Amplatzer duct occluder. *Catheter Cardiovasc Intervent* 1999; 47:36-8

- (67) Harrison JK, Sheikh KH, Davidson CJ, Kisslo KB, Leithe ME, Himmelstein SI, Kanter RJ, Bashore TM. Balloon angioplasty of coarctation of the aorta evaluated with intravascular ultrasound imaging. *J Am Coll Cardiol* 1990; 15: 906-9
- (68) Hatai Y, Nykanen DG, Williams WG, Freedom RM, Benson LN: Endovascular stents in children under 1 year of age: acute impact and later result. *Br Heart J* 1995 Dec;74: 689-95
- (69) Hausdorf G, Schneider M, Lange PE. Catheter creation of an open outflow tract in previously atretic right ventricular outflow tract associated with ventricular septal defect. *Am J Cardiol* 1993; 72: 354-6
- (70) Hausdorf G, Schulze-Neick I, Lange PE. Radiofrequency-assisted "reconstruction of the right ventricular outflow tract in muscular pulmonary atresia with ventricular septal defect. *Br Heart J* 1993; 69: 343-6
- (71) Hausdorf G, Schneider M, Konertz W. Surgical preconditioning and completion of total cavopulmonary connection by interventional cardiac catheterisation: a new approach. *Heart* 1996; 75: 403-409
- (72) Hehrlein C, Gollan C, Donges K, Metz J, Riessen R, Fehsenfelds P, von Hodenberg E, Kubler W. Low-dose radioactive endovascular stents prevent smooth muscle cell proliferation and neointimal hyperplasia in rabbits. *Circulation* 1995; 92: 1570-5
- (73) Hehrlein C. Pure beta-particle emitting stents inhibits neointima formation in rabbits. *Circulation* 1996; 93: 641-5
- (74) Ho SY, Somerville J, Yip WC, Anderson RH. Transluminal balloon dilation of resected coarcted segments of thoracic aorta: histological study and clinical implications. *Int J Cardiol* 1988; 19: 99-105
- (75) Holmes DR, Berger PB. Percutaneous revascularization of occluded vein grafts. Is it still a temptation to be resisted? *Circulation* 1999; 99: 26-9
- (76) Hosking M, Benson L. The role of vascular stents in the treatment of children with congenital heart disease. *Curr Opin Paediat* 1991; 3:816-20
- (77) Hosking MCK, Benson LN, Nakanishi T, Burrows PE, Williams WG, Freedom RM. Intravascular stent prothesis for right ventricular outflow obstruction. *J Am Coll Cardiol*. 1992; 20: 373-380
- (78) Hosking MCK, Thomaidis C, Hamilton R, Burrows PE, Freedom RM, Benson LN. Clinical impact of balloon angioplasty for branch pulmonary artery stenosis. *Am J Cardiol* 1992; 69: 1467-1470
- (79) Hosking MCK, Murdison K, Duncan W. Transcatheter stent implantation for recurrent pulmonary venous pathway obstruction following Mustard procedure. *Br Heart J* 1994; 72:85-88

- (80) Hosking MCK, Redmond M, Allen L, Broecker L, Keaney M, Lebeau J, Walley V. Responses of systemic and pulmonary veins to the presence of an intravascular stent in a swine model. *Cath Cardiovasc Diag* 1995; 36:90-96
- (81) Houde C, Zahn EM, Benson LN, Coles J, Williams WG, Trusler GA. Intraoperative placement of endovascular stents. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1992; 104: 530-2
- (82) Ing FF, Goldberg B, Siegel DH, Trachtman H, Bierman FZ. Arterial stents in the management of neurofibromatosis and renovascular hypertension in a pediatric patient: case report of a new treatment modality. *Cardiovasc Intervent Radiol* 1995; 18:414-18
- (83) Ing FF, Grifka RG, Nihill MR, Mullins CE: Repeat dilation of intravascular stents in congenital heart defects. *Circulation* 1995; 92: 893-7
- (84) Ino T, Kishiro M, Okubo M, Akimoto K, Nishimoto K, Yabuta K, Kawasaki S, Hosoda Y. Dilation mechanism of balloon angioplasty in children: assessment by angiography and intracascular ultrasound. *Cardiovasv Intervent Radiol* 1988; 21: 102-8
- (85) Ino T, Nishimoto K, Kato H, Momma K, Ishizawa A, Kamiya T, Koike K. Balloon angioplasty for aortic coarctation: report of a questionnaire survey by the Japanese Pediatric Interventional Cardiology Committee. *Japn Circ J* 1997, 62: 375-383
- (86) Jacobs ML, Norwood WI. Fontan operation: influence of modification on morbidity and mortality. *Ann Thorac Surg* 1994; 58: 945-52
- (87) Jeong MHJ, Owen WG, Staab ME, Srivatsa SS, Sangiorgi G, Stewart M, Holmes DR, Schwartz RS. Does Heparin release coating of the Wallstent limit thrombosis and platelet deposition? Results in a porcine carotid injury model. *Circulation* 1995; 92:1-37 (abstr suppl I)
- (88) Kan JS, Anderson JH, White RI. Experimental basis for balloon valvuloplasty of congenital pulmonary valvular stenosis. *Pediatr Res* 1982; 16:101A
- (89) Kan JS, White RI, Mitchell SE, Gardner TJ. Percutaneous balloon valvuloplasty: A new method for treating congenital pulmonary-valve stenosis. *N-Engl-J-Med* 1982; 307: 540-2
- (90) King TD, Thompson SL, Steiner C, Mills NL. Secundum atrial septal defect: Non operative closure during cardiac catheterization. *JAMA* 1976; 235:2506-9
- (91) Konertz W, Schneider M, Herwig V, Kampmann C, Waldenberger F, Hausdorf G. Modified Hemi-Fontan operation and subsequent nonsurgical Fontan completion. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1995; 110: 865-6
- (92) Lababidi ZA, Daskalopoulos DA, Stoeckle H. Transluminal balloon coarctation angioplasty: experience with 27 patients. *Am J Cardiol* 1984; 54: 1288-1291
- (93) Lababidi ZA, Wu JR, Walls JT. Percutaneous balloon aortic valvuloplasty: results in 23 patients. *Am J Cardiol* 1984; 53 (1): 194-7

- (94) Lacour-Gayet F, Bruniaux J, Serraf A, Chambran P, Blaysat G, Losay J, Petit J, Kachaner J, Planche C. Hypoplastic transverse arch and coarctation in neonates. Surgical reconstruction of the aortic arch: a study of sixty-six patients. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1990; 100: 808-16
- (95) Lacour-Gayet F, Zoghbi J, Serraf AE, Belli E, Piot D, Rey C, Marcon F, Bruniaux J, Planche C. Surgical management of progressive pulmonary venous obstruction after repair of total anomalous pulmonary venous connection. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1999; 117: 679-87
- (96) Lamberti JJ, Spicer RL, Waldmann JD, Grehl TM, Thomson D, George L, Kirkpatrick SE, Mathewson JW. The bidirectional cavopulmonary shunt. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1990; 100: 22-30
- (97) Ledesma M, Diaz y Diaz E, Alva Espinosa C, Sanchez Soberanes A, Martinez Sanchez A, Jimenez Arteaga S, Arguero R: Stents in aortic coarctation. Immediate results. *Arch Inst Cardiol Mex* 1997 Sep-Oct; 67: 399-404
- (98) Lewis AB, Freed MD, Heymann MA, Roehl SL, Kensey RC. Side effects of therapy with prostaglandin E1 in infants with congenital heart disease. *Circulation* 1981; 64: 893-8
- (99) Lock JE, Niemi T, Einzig S, Amplatz K, Burke B, Bass JL. Transvenous angioplasty of experimental branch pulmonary artery stenosis in newborn lambs. *Circulation* 1981; 64:886-93
- (100) Lock JE, Neimi T, Burke BA, Einzig S, Castaneda-Zuniga WR. Transcutaneous angioplasty of experimental aortic coarctation. *Circulation* 1982; 66: 1280
- (101) Lock JE, Castaneda-Zuniga WR, Bass JF, Foker JE, Amplatz K, Anderson RW. Balloon dilation of excised aortic coarctation. *Radiology* 1982; 143:689-91
- (102) Lock JE, Castaneda-Zuniga WR, Bass JF, Foker JE, Amplatz K, Anderson RW. Balloon dilation of excised aortic coarctation. *Radiology* 1982; 143: 689-91
- (103) Lock JE, Bass JL, Amplatz K, Fuhrman BP, Castaneda-Zuniga W. Balloon dilation angioplasty of aortic coarctation in infants and children. *Circulation* 1983; 68: 109-116
- (104) Lock JE, Castaneda-Zuniga WR, Fuhrman BP, Bass JL. Balloon dilation angioplasty of hypoplastic and stenotic pulmonary arteries. *Circulation* 1983; 67: 962-66 l.
- (105) Lock JE, Bass JL, Castaneda-Zuniga W, Fuhrman BP, Rashkind WJ, Lucas RV. Dilation angioplasty of congenital or operative narrowing of venous channels. *Circulation* 1984; 70:457-64
- (106) Lock J, Rome J, Davis R, Van-Praagh S, Perry SB, Van-Praagh R, Keane JF. Transcatheter closure of atrial septal defects: Experimental studies. *Circulation* 1989; 79:1091-1099

- (107) Lund G, Cragg A, Rysavy R, Castaneda F, Salomonowitz E, Vlodaver Z, Castaneda-Zuniga W, Amplatz K. Patency of the ductus arteriosus after balloon dilation: an experimental study. *Circulation* 1983; 68: 621-7
- (108) Maass D, Demierre D, Deaton D. Transluminal implantation of self-adjusting expandable prostheses: principles, techniques and results. *Prog Artif Org* 1983; 27:979-87
- (109) Maass D, Zollikofer CL, Largiader F, Senning A. Radiological follow-up of transluminally inserted vascular endoprotheses: an experimental study using expanding spirals. *Radiology* 1984; 152: 659-63
- (110) Magee AG, Brzezinska-Rajszys A, Qureshi SA, Rosenthal E, Zubrzycka M, Ksiazek J, Tynan M. Stent implantation for aortic coarctation and recoarctation. *Heart* 1999; 82: 600-606
- (111) Marin ML, Veith FJ, Cynamon J, Sanchez Lyon RT, Levine BA, Bakal CW, Suggs WD, Wengerter KR, Rivers SP, et al. Initial experience with transluminally placed endovascular grafts for the treatment of complex vascular lesions. *Ann Surg* 1995; 222: 1-17
- (112) Martin ED, Diamond NG, Casarella WJ. Percutaneous transluminal angioplasty in non-atherosclerotic disease. *Radiology* 1980; 135:27
- (113) McCrindle BW, Jones TK, Morrow WR, Hagler DJ, Lloyd TR, Nouri S, Latson LA. Acute results of native coarctation versus recurrent aortic obstruction are equivalent. *J Am Coll Cardiol* 1996; 28: 1810-17
- (114) Mendelsohn AM, Bove EL, Lupinetti FM, Corowley DC, Lloyd TR, Fedderly RT, Beekman III RH. Intraoperative and percutaneous stenting of congenital pulmonary artery and vein stenosis. *Circulation* 1993; 88: 210-7
- (115) Mendelsohn AM, Lloyd TR, Crowley DC, Sandhu SK, Kocis KC, Beekman III RH. Late follow-up of balloon angioplasty in children with native coarctation of the aorta. *Am J Cardiol* 1994; 74: 696-700
- (116) Mendelsohn AM. Balloon angioplasty for native coarctation of the aorta. *J Interv Cardiol* 1995; 8: 487-508
- (117) Mendelsohn AM, Dorostkar PC, Moorehead CP, Lupinetti FM, Reynolds PI, Ludomirsky A, Lloyd TR, Heidelberger K, Beekman III RH. Stent redilation in canine models of congenital heart disease: pulmonary artery stenosis and coarctation of the aorta. *Cathet Cardiovasc Diag* 1996; 38: 430-40
- (118) Moore J, Kirby W, Lovett E, O'Neill JT. Use of intravascular endoprosthesis (stent) to establish and maintain short term patency of the ductus arteriosus in newborn lambs. *J Am Coll Cardiol* 1991; 17: 19A

- (119) Moore JW, Spicer RL, Perry JC, Mathewson JW, Kirkpatrick SE, George L, Uzark K, Mainwaring RL, Lamberti JJ. Percutaneous use of stents to correct pulmonary artery stenosis in young children after cavopulmonary anastomosis. *Am Heart J* 1995; 130: 1245-9
- (120) Morgan BDG, Osborne RM. What's in a word: the origin of the word "stent". *Ann R Coll Surg Engl* 1996; 78: (Suppl): 128
- (121) Morrow WR, Vick GW III, Nihill MR, Rokey R, Johnston DL, Hedrick TD, Mullins CE. Balloon dilation of unoperated coarctation of the aorta: short and intermediate-term results. *J Am Coll Cardiol* 1988; 11: 133-138
- (122) Morrow WR, Palmaz JC, Tio FO, Ehler WJ, Van Dellen AF, Mullins CE: Re-expansion of balloon-expandable stents after growth. *J Am Coll Cardiol* 1993; 22: 2007-13
- (123) Morrow WR, Smith VC, Ehler WJ, VanDellen AF, Mullins CE. Balloon angioplasty with stent implantation in experimental coarctation of the aorta. *Circulation* 1994; 89: 2677-83
- (124) Movahhedian H, Lucas VW, Moore JW, Kashani IA, Sklansky MS, Luk G, Rothman A. Comparison of results of stent implantation in small (<20 kg) children versus larger children with pulmonary artery stenoses. *Am J Cardiol* 1996; 78:1180-3
- (125) Mullins CE, O'Laughlin MP, Vick III GW, Mayer DC, Myers TJ, Kearny DL, Schatz RA, Palmaz JC. Implantation of balloon expandable intravascular grafts by catheterization in pulmonary arteries and systemic veins. *Circulation* 1988; 77: 188-199
- (126) Mullins CE, Latson LA, Neches WH, et al. Balloon dilation of miscellaneous lesions; Results of valvuloplasty and angioplasty of congenital anomalies registry. *Am J Cardiol* 1990; 65: 802-3
- (127) Nakanishi T, Kondoh C, Nishikawa T, Satomi G, Nakazawa M, Imai Y, Momma K. Intravascular stents for management of pulmonary artery and right ventricular outflow obstruction. *Heart Vessels* 1994; 9: 40-48
- (128) Noonan JA: Hypertelorism with Turner phenotype: A new syndrome with associated congenital heart disease. *Am J Dis Child* 1968; 116: 373-380
- (129) O'Laughlin MP, Perry SB, Lock JE, Mullins CE. Use of endovascular stents in congenital heart disease. *Circulation* 1991; 83: 1923-39
- (130) O'Laughlin MP, Slack MC, Grifka RG, Perry SB, Lock JE, Mullins CE. Implantation and intermediate-term follow-up of stents in congenital heart disease. *Circulation* 1993; 88: 605-14
- (131) O'Laughlin MP. Balloon-expandable stenting in pediatric cardiology. *J Interv Cardiol* 1995; 8: 463-75
- (132) Okubo M, Benson LN. Intravascular and intracardiac stents used in congenital heart disease. *Curr Op Cardiol* 2001; 16: 84-91

- (133) Ovaert C, Benson LN, Nykanen D, Freedom RM. Transcatheter treatment of coarctation of the aorta: a review. *Pediatr Cardiol* 1998; 19: 27-44
- (134) Palmaz JC, Sibbitt RR, Reuter SR. Expandable intraluminal graft: A preliminary study. *Radiology* 1985; 156:73-77
- (135) Palmaz JC, Windeler SA, Garcia F, Tio FO, Sibbitt RR, Reuter SR. Atherosclerotic rabbit aortas: expandable intraluminal grafting. *Radiology* 1986; 160: 723-6
- (136) Palmaz JC, Kopp DT, Hayashi H, Schatz RA, Hunter G, Tio FO, Garcia O, Alvarado R, Rees C, Thomas SC. Normal and stenotic renal arteries: experimental balloon-expandable intraluminal stenting. *Radiology* 1987; 164: 705-8
- (137) Palmaz JC, Richter GM, Noeldge G, Schatz RA, Robinson PD, Gardiner GA, Becker GJ, McLean GK, Denny DF, Lammer J, et al. Intraluminal stents in atherosclerotic iliac artery stenosis: preliminary report of a multicenter study. *Radiology* 1988; 168: 727-31
- (138) Park Y, Lucas VW, Sklansky MS, Kashani IA, Rothman A. Balloon angioplasty of native aortic coarctation in infants 3 months of age and younger. *Am Heart J* 1997; 134: 917-923
- (139) Parodi JC, Palmaz JC, Barone HD. Transfemoral intraluminal graft implantation for abdominal aortic aneurysms. *Ann Vasc Surg* 1991; 5: 491-9
- (140) Pedulla DM, Grifka RG, Mullins CE, Allen D. Endovascular stent implantation for severe recoarctation of the aorta: case report with angiographic and 18-month clinical follow-up. *Cathet Cardiovasc Diagn* 1997; 40:311-14
- (141) Porstmann W, Wierny L, Warnke H. Closure of persistent ductus arteriosus without thoracotomy. *Thoraxchir Vask Chir* 1967; 15:199-203
- (142) Powell AL, Lock JE, Keane JF, Perry SB. Prolongation of RV-PA conduit life span by percutaneous stent implantation: intermediate-term results. *Circulation* 1995; 92: 3282-8
- (143) Radtke W, Anderson RR, Guerrero L. Creation of a palliative shunt by thermal balloon angioplasty of the ductus arteriosus [abstract]. *Proceedings of XXVI Annual General Meeting of the Association of European Pediatric Cardiologists, Oslo, Norway, June 1990*
- (144) Rajasinghe HA, Reddy VM, van Son JA, Black MD, McElhinney DB, Brook MM, Hanley FL. Coarctation repair using end-to-end anastomosis of descending aorta to proximal aortic arch. *Ann Thorac Surg* 1996; 61:840-4
- (145) Rao PS, Ellison RG: The cause of kinking of the right pulmonary artery in the Waterston anastomosis. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1978; 76: 126-129
- (146) Rao PS. Should balloon angioplasty be used instead of surgery for native aortic coarctation? [editorial], *Br Heart J* 1995; 74: 578-579

- (147) Rao PS, Galal O, Smith PA, Wilson AD. Five- to nine year follow-up results of balloon angioplasty of native aortic coarctation in infants and children. *J Am Cardiol* 1996; 27: 462-470
- (148) Rashkind WJ, Miller WW. Creation of an atrial septal defect without thoracotomy. A palliative approach to complete transposition of the great arteries. *JAMA* 1966; 196:991-2
- (149) Redington AN, Hayes AM, Ho SY. Transcatheter stent implantation to treat aortic coarctation in infancy. *Br Heart J* 1993; 69:80-2
- (150) Redington AN, Weil J, Somerville J. Self expanding stents in congenital heart disease. *Br Heart J* 1994; 72:378-83
- (151) Rocchini AP, Kveselilis D, Dick M, Crowley D, Snider AR, Rosenthal A. Use of balloon angioplasty to treat peripheral pulmonary stenosis. *Am J Cardiol* 1984; 54:1069-1073
- (152) Rocchini AP, Meliones JN, Beekman RH, Moorehead C, London M. Use of balloon expandable stents to treat peripheral pulmonary artery and superior vena caval stenosis: preliminary experience. *Pediatr Cardiol* 1992;13:92-6
- (153) Rogers C, Karnovsky MJ, Edelman ER. Inhibition of experimental neointimal hyperplasia and thrombosis depends on a type of vascular injury and the site of drug administration. *Circulation* 1993; 88: 1215-21
- (154) Rosenthal E, Qureshi S, Kakadekar AP, Persuad D, Tabatabaie AH, Baker EJ, Tynan M. Comparison of balloon dilation and stent implantation to maintain patency of the neonatal duct in lambs. *Am J Cardiol* 1993; 71: 1373-6
- (155) Rosenthal E, Qureshi S, Tynan M. Percutaneous pulmonary valvotomy and arterial duct stenting in neonates with right ventricular hypoplasia. *Am J Cardiol*; 1994; 74: 304-6
- (156) Rosenthal E, Qureshi S, Tabatabaie AH. Stent characteristics for preservation of patency of the arterial duct-experimental evaluation. *Cardiol Young* 1995; 5: 331-7
- (157) Rossi AF, Seiden HS, Sadeghi AM, Nguyen KH, Quintana CS, Gross RP, Griep RB. The outcome of cardiac operations in infants weighing two kilograms or less. *J Thoracic Cardiovasc Surg* 1998; 116: 28-35
- (158) Rothman A, Perry SB, Keane JF, Keane JF, Lock JE. Early results and follow-up of balloon angioplasty for branch pulmonary artery stenosis. *J Am Coll Cardiol* 1990; 15: 1109-1117
- (159) Rousseau H, Puel J, Joffre F, Sigwart U, Dubouchier C, Imbert C, Knight C, Kropf L, Wallsten H. Self-expanding endovascular prosthesis: an experimental study. *Radiology* 1987; 164: 709-14
- (160) Rowe RD: Pulmonary artery stenosis, in Shaffer AJ: *The Neonate with Congenital Heart Disease; Mayor Problems in Clinical Pediatrics*. Philadelphia, PA Saunders, 1984, Seite 634-645

- (161) Rudolph AM, Heyman MA, Fishman N. Formalin infiltration of the ductus arteriosus: a method for palliation of infants with selected congenital cardiac lesions. *N Engl J Med* 1975; 292: 1263-8
- (162) Ruiz CE, Gamra H, Zhang HP, Zhang HP, Garcia EJ, Boucek MM. Brief report: stenting of the ductus arteriosus as a bridge to cardiac transplantation in infants with the hypoplastic left heart syndrome. *N Engl J Med* 1993; 328: 1605-8
- (163) Schampaert E, Fort S, Adelman A, Adelman AG, Schwartz L. The V-stent: a novel technique for coronary bifurcation stenting. *Cathet Cardiovasc Diagn* 1996; 39: 320-6
- (164) Schatz RA, Palmaz JC, Tio FO, Garcia F, Garcia O, Reuter SR. Balloon-expandable intracoronary stent in the adult dog. *Circulation* 1987; 76: 450-7
- (165) Schneider M, Zartner P, Sidiropoulos A, Konertz W, Hausdorf G. Stent implantation of the arterial duct in newborns with duct-dependent circulation. *Eur Heart J* 1998; 19: 1401-9
- (166) Serruys PW, de Jaegere P, Kiemeneij F, Macaya C, Rutsch W, Heyndrickx G, Emanuelsson H, Marco J, Legrand V, Materne P. A comparison of balloon-expandable-stent implantation with balloon angioplasty in patients with coronary artery disease. *N Engl J Med* 1994; 331:489-495
- (167) Shaddy RE, Boucek MM, Sturtevant JE, Ruttenberg HD, Jaffe RB, Tani LY, Judd VE, Veasy LG, McGough EC, Orsmond GS. Comparison of angioplasty and surgery for unoperated coarctation of the aorta. *Circulation* 1993; 87: 793-9
- (168) Shaffer KM, Mullins CE, Grifka RG, O'Laughlin MP, McMahon W, Ing FF, Nihill MR. Intravascular stents in congenital heart disease: short-and long-term results from a large single-center experience. *J Am Coll Cardiol* 1998; 31: 661-7
- (169) Sharafuddin MJA, GU X, Titus J, Urness M, Cervera-Ceballos J, Amplatz K. Transvenous closure of secundum atrial septal defects: preliminary results with anew self-expandingnitinol prothesis in a swine model. *Circulation* 1997; 95:2162-2168
- (170) Sideris EB, Sideris SE, Thanapoulos BD, Ehly RL, Fowlkes JP. Transvenous atrial septal defect occlusion by the buttoned device. *Am J Cardiol* 1990; 66:1524-6
- (171) Sidiropoulos A, Ritter J, Schneider M, Konertz W. Fontan modification for subsequent non-surgical Fontan completion. *Europ J of Cardio-thorac Surg* 1998; 13: 509-513
- (172) Sigwart U. In: Endoluminal stenting. *Frontiers in Cardiology*. London: WB Saunders, 1996
- (173) Singer MI, Rowen M, Dorsey TJ. Transluminal balloon angioplasty for coarctation of the aorta in the newborn. *Am Heart J* 1982; 103:131
- (174) Smith VC, Caggiano AV, Knauf DG, Alexander JA. The Blalock-Taussig shunt in newborn infant. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1991; 102: 602-5

- (175) Sos T, Sniderman KW, Rettek-Sos B. Percutaneous transluminal dilation of coarctation of thoracic aorta post mortem. *Lancet* 1979; 2:970
- (176) Stefanadis C, Toutouzas K, Tsiamis E, Vlachopoulos C, Kallikazaros I, Stratos C, Vavuranakis M, Toutouzas P. Stents covered by autologous grafts: feasibility and immediate and long-term results. *An Heart J* 2000; 139:437-445
- (177) Suarez de Lezo J, Pan M, Romero M, Romero M, Medina A, Segura J, Pavlovic D, Martinez C, Tejero I, Perez-Navero J, Torres F. Balloon expandable stent repair of severe coarctation of aorta. *Am Heart J* 1995; 129:1002-8
- (178) Suarez de Lezo J, Pan M, Romero M, Medina A, Segura J, Lafuente M, Pavlovic D, Hernandez E, Melian F, Espada J. Immediate and follow-up findings after stent treatment for severe coarctation of the aorta. *Am J Cardiol* 1999; 83:400-6
- (179) Tamisier D, Vouhe PR, Vermant F, Leca F, Massot C, Neveux JY. Modified Blalock-Taussig shunts: results in infants less than 3 months of age. *Ann Thorac Surg* 1990; 49; 797-801
- (180) Tay JT, Engle MA, Ehler KH, Levin AR. Early results and its developments of the Waterston anastomosis. *Circulation* 1974; 50: 220-229
- (181) Thanopoulos BD, Hadjinikolaou L, Konstadopoulou GN, Tsaousis GS, Triposkiadis F, Spirou P. Stent treatment for coarctation of the aorta: intermediate term follow up and technical considerations. *Heart* 2000; 84: 65-70
- (182) Theron JG, Courtheoux P, Alachkar F, Alchkar F, Bouvard G, Maiza D. New tripple coaxial catheter system for carotid angioplasty with cerebral protection. *Am J Neuroradiol* 1990; 11: 869-74
- (183) Theron JG, Payelle GG, Coskun O, Coskun O, Huet HF, Guimaraens L. Carotid artery stenosis: treatment with protected balloon angioplasty and stent placement. *Radiology* 1996; 201: 627-36
- (184) Trerotola SO, Lund GB, Newman J, Newman J, Olson JL, Widlus DM, Anderson JH, Mitchell SE, Osterman FA. Repeat dilation of Palmaz stents in pulmonary arteries: study of safety and effectiveness in a growing animal model. *J Vasc Interv Radiol* 1994; 5: 425-32
- (185) Van der Giessen WJ, Serruys PW, Visser WJ. Endothelialisation of intravascular stents. *J Intervent Cardiol* 1988; 1:109-120
- (186) Vosschulte K. Surgical correction of coarctation of the aorta by an "isthmus plastic". *Thorax* 1961; 51:532-3
- (187) Vrolix MC, Legrand VM, Reiber JH, Grollier G, Schalijs MJ, Brunel P, Martinez-Elbal L, Gomez-Recio M, Bar FW, Berrand ME, Colombo A, Brachman J. Heparin-coated Wiktor stents in human coronary arteries. *Am J Cardiol* 2000; 86:385-389

- (188) Waksman R, White RL, Chan RC, Bass BG, Geirlach L, Mintz GS, Satler LF, Mehran R, Serruys PW, Lansky AJ, Fitzgerald P, Bhargava B, Kent KM, Pichard AD, Leon MB. Intracoronary gamma radiation therapy after angioplasty inhibits recurrence in patients with in-stent restenosis. *Circulation* 2000; 101:2165-2171
- (189) Waldhausen JA, Nahrwold DL. Repair of coarctation of the aorta with a subclavian flap. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1966; 51:532-3
- (190) Walsh KP, Sreeram N, Franks R, Arnold R. Balloon dilation of the arterial duct in congenital heart disease. *Lancet* 1992; 339: 331-2
- (191) Whelan DM, Giessen WJ, Krabbendam SC, van Vliet EA, Verdouw PD, Serruys PW, van Beusekom HM. Biocompatibility of phosphorylcholine coated stents in normal porcine coronary arteries. *Heart* 2000; 83:338-345
- (192) White GH, May J, McGahan T, Yu W, Waugh RC, Stephen MS, Harris JP. Historic control comparison of outcome for matched groups of patients undergoing endoluminal versus open repair of abdominal aortic aneurysms. *J Vasc Surg* 1996; 23: 201-12
- (193) Whitlow P, Lylyk P, Parodi J. Protected carotid stenting: preliminary results of a multicenter trial (abstr.). *Am J Cardiol* 1999; 84: 8P
- (194) Wholey MH. Global view of carotid artery stent placement. *Proc 10th Intl Course of Peripheral Vascular Intervention, Paris, 1999: 839-45*
- (195) Williams JCP, Barrett-Boyes BG, Lowe JB. Supravalvular aortic stenosis. *Circulation* 1961; 24: 1311-1318
- (196) Wilson JM, Mack LW, Turley K, Ebert PA. Persistent stenosis and deformity of the right pulmonary artery after correction of the Waterston anastomosis. *J Thorac Cardiovasc Surg* 82: 169-175, 1981
- (197) Wright KC, Wallace S, Charnsangavej C, Carrasco CH, Gianturco C. Percutaneous endovascular stents: an experimental evaluation. *Radiology* 1985; 156:69-72
- (198) Xu J, Shiota T, Omoto R, et al. Intravascular ultrasound assessment of regional aortic wall stiffness, distensibility, and compliance in patients with coarctation of the aorta. *Am Heart J* 1997; 134: 93-8
- (199) Xu X, Collins M. Fluid dynamics in stents. In: Sigwart U, ed. *Endoluminal stenting*. London: WB Saunders, 1996: 52-9
- (200) Yetman AT, Nykanen D, McCrindle BW, Sunnegardh J, Adatia I, Freedom RM, Benson L. Balloon angioplasty of recurrent coarctation: a 12-year review. *J Am Coll Cardio* 1997, 30:811-816
- (201) Zehr KJ, Gillinov Am, Redmond JM, Green PS, Kann JS, Gardner TJ, Reitz BA, Cameron DE. Repair of coarctation of the aorta in neonates and infants: a thirty-year experience. *Ann Thorac Surg* 1995; 59: 33-41

10. Danksagung

All denen, die mir bei der Durchführung der Forschungsvorhaben geholfen haben, möchte ich danken.

Meinen Kollegen Dr. Zartner, Dr. von der Beek und Dr. Will danke ich für ihre Unterstützung bei der Durchführung meiner Forschungsvorhaben. Durch zahlreiche Diskussionen und immer vorhandene neue Ideen unterstützten sie mich in meiner Begeisterung für das wissenschaftliche Arbeiten.

An dieser Stelle möchte ich besonders Frau Sylvia Kotsch danken. Ohne ihrer unermüdlichen Unterstützung bei der klinischen Arbeit und, insbesondere der Durchführung der Forschungsprojekte wäre diese Arbeit sicher nicht durchführbar gewesen.

Frau Prof. Dr. A. Lindinger, Herrn Dr. N. Wilson, Herrn Dr. S.A. Qureshi, Herrn Dr. A.G. Magee, Herrn Dr. G. Fischer, Herrn Dr. U. Neudorf, Herrn Prof. R. de Vivie und Herrn Prof. H. Sievert danke ich für einen langjährigen, konstruktiven Dialog und die ständige Bereitschaft zu inhaltlichen Auseinandersetzungen mit klinischen und wissenschaftlichen Fragestellungen.

Herr Prof. Dr. G. Bein und Herr Prof. Dr. M. Tynan unterstützten mich jederzeit in der Durchführung anwendungsbezogener, klinischer Forschung. Ihre stete Hinwendung zum Patienten, die kenntnisreiche Analyse der Krankheitsphänomene und die verantwortungsvolle Anwendung der therapeutischen Maßnahmen haben meinen Beruf als Arzt und Kinderkardiologe geprägt.

Herrn Prof. Dr. A. Schmaltz danke ich für die konstruktive Begleitung meines wissenschaftlichen und ärztlichen Werdegangs.

Mein besonderer Dank gilt Herrn Prof. Dr. P.E. Lange für die Unterstützung und seinen persönlichen Einsatz bei der Schaffung von Arbeitsbedingungen, die eine erfolgreiche Forschungstätigkeit an einer Universitätsklinik ermöglichen. Desweiteren danke ich ihm für die langjährige Förderung und die konstruktive Kritik bei der Durchführung von Studien und der Abfassung wissenschaftlicher Schriften.

Besonders danke ich meiner Familie und meiner Lebensgefährtin für ihr Verständnis und ihre aufopferungsvolle Hilfe.

Diese Arbeit ist meinem Freund und Lehrer
Gerd Hausdorf gewidmet.

11. Erklärung

Eidesstattliche Versicherung Gemäß Habilitationsordnung der Charité

Hiermit erkläre ich, dass

- keine staatsanwaltlichen Ermittlungsverfahren gegen mich anhängig sind,
- weder früher noch gleichzeitig ein Habilitationsverfahren durchgeführt oder angemeldet wurde,
- die vorgelegte Habilitationsschrift ohne fremde Hilfe verfasst, die beschriebenen Ergebnisse selbst gewonnen wurden, sowie die verwendeten Hilfsmittel, die Zusammenarbeit mit anderen Wissenschaftlerinnen und Wissenschaftler und technischen Hilfskräften und die Literatur vollständig angegeben sind,
- mir die geltende Habilitationsordnung bekannt ist.

Datum

Unterschrift